ANA-MARIA ORBAN-ŞCHIOPU

Ghid Practic DE GASTROENTEROLOGIE

Scanned with OKEN Scanner

Dr. ANA-MARIA ORBAN-ŞCHIOPU
Medic primar interne
Doctor în medicină

Ghid Practic DE GASTROENTEROLOGIE

EDITURA DIDACTICĂ ŞI PEDAGOGICĂ, R.A.
BUCUREŞTI, 1996

Scanned with OKEN Scanner

ISBN 973-30-4856-9

Redactor : **RODICA MIHĂILESCU**
Tehnoredactor : **MAGDALENA COȘEA**
Coperta : **DOINA BARANOVSCHI**

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

SINDROMUL ULCERULUI GASTRIC ȘI DUODENAL

SECREȚIA GASTRICĂ, PROBLEME ALE ULCEROGENEZEI

Secreția acidă gastrică 11
Factorii excitatori 11
Factorii inhibitori 12
Citoprotecția 13
Boala ulceroasă 14
Factorii etiopatogenici 14
Fiziopatologie clinică 20
Examene de laborator 22
Diagnosticul ulcerului 26
Recidiva ulceroasă 26
Ulcerul intractabil 29

SINDROAME ÎN PATOLOGIA HEPATOBILIARĂ

FUNCȚIILE FICATULUI

Rolul de depozitare 31
Rol în sinteze 32
Metabolismul proteinelor 32
Sinteza colesterolului 32
Sinteza și metabolismul acizilor biliari 34
Rol energetic și în metabolismele intermediare 35
Metabolismul glucidelor 36
Metabolismul proteinelor 37
Metabolismul lipidic 38
Rol în procesele de detoxifiere 39
Rolul ficatului în metabolizarea hormonilor 39
Rolul ficatului în metabolismul pigmenților biliari 39
Rolul ficatului în imunitate 40
Funcția de secreție 42

HEPATITE CRONICE

Factori etiologici 43
Noua terminologie a hepatitelor cronice 44
Patogenie 48
Persistența factorilor etiologici 48
Autoimunizarea și hiperimunizarea 51
Factori de reactivare 55
Histologie 57
Clasificare 57
Aspecte histologice caracteristice 60

Scanned with OKEN Scanner

Clinica 62
Sindromul lezional 63
Sindromul de insuficiență hepatică 63
Sindroame generate de factorii de reactivare 64
Sindroame „semnături" ale mecanismelor imune sau autoimune . . 65
Sindroame „stigmate" ale factorilor etiologici 65
Examene de laborator 67
Sindromul lezional 67
Sindromul de insuficiență hepatocelulară 68
Forme particulare de hepatite acute supraadăugate 69
Teste pentru decelarea factorilor etiologici 69
Explorări imagistice 76
Explorarea ecografică 76
Examenul tomocomputerizat 76
Clasificarea hepatomegaliilor 76
Diagnosticul hepatitelor cronice 78

CIROZE HEPATICE

Aspecte morfologice 79
Etiopatogenie 80
Clinica cirozelor hepatice 88
Sindroame comune 88
Simptomele particulare funcție de factorii etiologici 91
Laborator 95
Sindroame comune 96
Probe de laborator sugestive pentru diagnosticul etiologic . . . 98
Diagnostic histologic 99
Explorări imagistice 100
Examenul ecografic 100
Diagnosticul scintigrafic 101
Examenul tomocomputerizat 102
Evoluția cirozei hepatice 103
Mecanismele reactivării cirozei hepatice 103
Decompensarea cirozei hepatice 105
Complicațiile cirozei hepatice 105
Etape diagnostice în ciroze 106

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

Clasificare 107
Prognostic 107
Cauzele encefalopatiei hepatice 110
Fiziopatologia clinică a insuficienței hepatice 112
Clinica 114
Laborator 116
Prognostic 117
Anatomie patologică 118

SINDROMUL HEPATORENAL

Etiopatogenie 119
Factori etiologici 121
Sindromul pseudo-hepatorenal 121
Diagnosticul pozitiv 122

Scanned with OKEN Scanner

ICTERUL

Metabolismul bilirubinei 124
Etiologia icterelor 126
Diagnosticul pozitiv 130
Etapa clinică 130
Etapa de laborator 131
Etapa de cercetare a căilor biliare 133
Etapa de diagnostic morfologic 135

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ

Clasificarea hipertensiunii portale 139
Hipertensiunea portală prin rezistență crescută la flux 139
Hipertensiunea portală prin hiperaflux 143
Fiziopatologie și clinică 144
Clinica 147
Hipertensiunea portală postsinusoidală extrahepatică 147
Hipertensiunea portală prin obstacol intrahepatic 147
Hipertensiunea portală prin obstacol presinusoidal intrahepatic . . 148
Hipertensiunea portală prin obstacol presinusoidal (portal) extrahepatic 149
Diagnostic H.T.P. 149
Clinic 149
Examenul radiologic 154
Diagnosticul bolnavilor cu hipertensiune portală 155

ASCITA

Cauze 156
Ascita în ciroza hepatică 157
Ascita refractară la tratament 161
Diagnosticul ascitei 164
Clinic 164
Laborator 165
Alte explorări 165
Tipuri de ascită 166

HEMORAGIILE DIGESTIVE

Clinica hemoragiilor digestive 168
Mecanismele hemoragiilor digestive 170
Hemoragii digestive în gastrite 172
Hemoragii digestive prin ruptura varicelor esofagiene 174
Etiologia hemoragiilor digestive 175
Diagnosticul hemoragiilor digestive 176

AFECȚIUNI PANCREATICE

FUNCȚIILE PANCREASULUI

Enzimele pancreatice 184
Mecanismele secreției 184
Controlul secreției pancreatice 184
Enzimele pancreatice proteolitice 185

PANCREATITA ACUTĂ

Fiziopatologie 187
Aspecte histologice 188
Factori etiopatogenici 189
Clinica 194

Scanned with OKEN Scanner

Semnele unei afecțiuni implicate în etiologie 194
Simptome ce sugerează depășirea capsulei 194
Laborator 195
Complicațiile pancreatitei acute 196
Explorări imagistice 198
Examenul ecografic 198
Examenul tomocomputerizat 199
Diagnosticul pancreatitei acute 199

PANCREATITE CRONICE

Etiopatogenie 200
Patogenia pancreatitelor cronice 201
Histologia pancreatitelor cronice 202
Fiziopatologie clinică 203
Probe de laborator 205
Teste funcționale pancreatice 206
Clasificarea pancreatitelor 212
Metode imagistice 214
Probleme de diagnostic în pancreatitele cronice 216

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ PANCREATICĂ

Clinica 218
Patogenie 218
Sindromul de insuficiență excretorie 220
Sindromul insuficienței pancreatice secretorii 222

PANCREAS-INTERRELAȚII CU SINDROAME ȘI AFECȚIUNI DIGESTICE

Enterohormonii 223
Sindromul de insuficiență pancreatică 224

TUMORILE PANCREASULUI

Tumorile exocrine 228
Diagnostic 228
Tumorile endocrine 231
Diagnosticul de laborator al tumorilor endocrine 231

INTERRELAȚII PANCREAS — DIABET ZAHARAT

SINDROAME ÎN PATOLOGIA INTESTINALĂ (PROBLEMATICA DIAGNOSTICULUI)

ENTEROCOLOPATII

Clasificare 240
Fiziopatologie 241
Clinica 242
Enterocolopatii cu etiologie cunoscută 243
Enterocolopatii cu etiologie necunoscută 246
Examenul histologic în eneterocolopatii 249
Examenul radiologic 250
Endoscopia 252
Examenul de laborator 256
Diagnosticul pozitiv al unei enterocolopatii 256

SINDROMUL DIAREIC

Patogenie 257
Diareea osmotică 260

Scanned with OKEN Scanner

Afecțiuni însoțite de sindrom diareic osmotic
Diareea secretorie 261
Afecțiuni însoțite de sindrom diareic secretor 262
Diareea motorie 263
Fiziopatologia diareei motorii 267
Clasificarea afecțiunilor ce evoluează cu diaree motorie secundară . . . 267
Diagnosticul unui sindrom diareic 269
Anamneza 270
Examene de laborator 270
Alte examene 272

SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Digestia și absorbția proteinelor 274
Digestia și absorbția lipidelor 274
Digestia și absorbția glucidelor 276
Mecanismele malasimilației 278
Alterarea digestiei 278
Alterarea absorbției 281
Malabsorbția din sindromul de populare bacteriană patologică . . 286
Malabsorbția prin blocajul transportului căii limfatice și în sistemul venos port 287
Sindroame de malabsorbție selectivă 287
Fiziopatologie clinică 288
Teste de laborator 289

CONSTIPAȚIA

Fiziopatologie 296
Etiologie 298
Afecțiuni extracolonice 298
Cauze colonice 299
Forme clinice 300
Diagnostic pozitiv 300

SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL

Fiziopatologie 301
Clinica 302
Examenul radiologic 303
Diagnostic pozitiv 303
Diganosticul colonului iritabil 304

SINDROMUL DE POPULARE BACTERIANĂ PATOLOGICĂ A INTESTINULUI SUBȚIRE

Flora intestinală. Rol fiziologic 305
Condiții etiologice 306
Consecințele sindromului de populare bacteriană patologică 307
Diagnosticul sindromului de populare bacteriană patologică 310

OCLUZIA INTESTINALĂ

Etiopatogenie 312
Simptomatologie 315
Diagnostic 316

SINDROMUL DE ISCHEMIE ACUTĂ ȘI CRONICĂ INTESTINALĂ

Fiziopatologie 317
Anatomie patologică 317

Scanned with OKEN Scanner

Etiologie 319
Clinica 320
Examenul radiologic 321
Angiografia 322
Explorări imagistice 322
Endoscopia 322
Ecografia abdominală 322
Diagnosticul infarctului mezenteric 323

SINDROMUL DE EXSUDAȚIE INTESTINALĂ

Fiziopatologie 325
Condiții etiologice 325
Fiziopatologie clinică 327
Examenul clinic 327
Diagnostic de laborator 327

SECREȚIA ENDOCRINĂ A INTESTINULUI

SINDROAME DISPEPTICE

Etiopatogenie 334
Patogenie 335

ANOMALII MOTORII GASTRICE ȘI DUODENALE

Refluxul duodeno-gastroesofagian 338
Pilorospasmul 340
Gastropareza. Sindromul de retenție gastrică 341
Bibliografie 343

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Autoarea acestei cărți, doctor Ana-Maria ORBAN-ȘCHIOPU, este medic internist la spitalul Elias din București.

Preocupările domniei sale pentru gastroenterologie s-au făcut remarcate prin promovarea concepțiilor moderne în explorarea și interpretarea afecțiunilor digestive, cât și prin participarea la manifestările Asociației Române pentru Studiul ficatului, a cărei membră este. Cartea prezentată publicului medical își propune să ierarhizeze etapele de diagnostic în principalele sindroame hepato-digestive. În acest scop face o utilă punere la punct a noțiunilor de fiziologie normală și patologică.

Sunt minuțios analizate mijloacele moderne de investigație, iar rezultatele explorărilor selectiv utilizate și ierarhizate pentru continuarea diagnosticului pozitiv și diferențial.

Capitolul de hepatologie conține stadializarea clinico-morfologică a hepatitelor cronice și analiza dereglărilor imune cu rol în patogenie. Sunt de asemenea prezente o sistematizare a formelor etiologice ale cirozelor, problematica hipertensiunii portale, a ascitei și icterelor.

Explorările moderne ale funcției pancreasului sunt larg dezbătute și utilizate în evaluarea insuficienței pancreatice.

Enterocolopatiile sunt clasificate după criteriul etiologic. Se analizează dificultățile în diferențierea dintre colonul iritabil și bolile inflamatorii intestinale specifice și nespecifice, ca și dintre formele acute și cronice.

Cartea se impune ca un instrument de lucru util pentru practicieni în diagnosticarea sindroamelor hepato-digestive, are o bibliografie bogată și oferă o ierarhizare a testelor de investigație și un raționament diagnostic corect.

Prof. Dr. Docent Lucian Buligescu

Scanned with OKEN Scanner

CUVÂNT ÎNAINTE

Am scris această carte în amintirea profesorului Tiberiu Spîrchez, întemeietorul școlii românești moderne de gastro-enterologie.

Cartea se adresează medicilor internişti ce se confruntă cu problemele dificile ale diagnosticului bolilor digestive. Am considerat necesară rememorarea cunoștințelor de fiziologie ca și a modului de expresie a acestora în simptome și sindroame clinice și de laborator.

Unele explorări paraclinice au fost prezentate pentru a contura aportul lor diagnostic, indicațiile, contraindicațiile și accidentele.

Alte metode de diagnostic au fost detaliate și din punct de vedere al tehnicii de efectuare, deoarece pot fi adaptate și laboratoarelor clinice fără profil de gastro-enterologie.

Toate explorările s-au eșalonat încercând a contura un algoritm logic pe care medicul practician să-l poată parcurge în elaborarea diagnosticului.

Nu ne-am propus să epuizăm toate sindroamele digestive cunoscute ; le-am prezentat pe cele mai frecvent întâlnite în practica medicală.

Simptomele și sindroamele digestive de obicei sunt expresia unor boli digestive, dar deseori semnalizează o maladie extradigestivă și nu arareori afecțiuni psihosomatice.

Considerăm această carte ca o ofertă de metodologie diagnostică.

Adresez mulțumirile mele respectuoase domnului profesor Lucian Buligescu, ce a avut amabilitatea să citească manuscrisul și să redacteze prefața.

Dr. Ana-Maria Orban-Șchiopu

Scanned with OKEN Scanner

SINDROMUL ULCERULUI GASTRIC ŞI DUODENAL

SECREȚIA GASTRICĂ. PROBLEME ALE ULCEROGENEZEI

Apariția ulcerului gastric sau duodenal cât și a recurențelor ulceroase sau a ulcerului postoperator se poate explica prin modificarea mecanismelor ce controlează secreția de HCl (atât cele excitatorii, cât și cele inhibitorii).

Alte date consideră alterarea citoprotecției drept mecanism esențial în ulcerogeneză.

Datele despre secreția normală și patologică, cât și despre citoprotecție, sunt elemente ce trebuie cunoscute, pentru fiecare caz în parte, pentru a înțelege mecanismele dezvoltării bolii ulceroase și a individualiza tratamentul.

SECREȚIA ACIDĂ GASTRICĂ

FACTORII EXCITATORI

Acidul clorhidric este secretat de celulele parietale gastrice. Masa celulelor parietale (MCP) este stimulată de histamină, acetilcolină, gastrină, astfel adaptându-se secreția la necesitățile fiziologice.

Ipoteza lui Grossman și Kontureck admite existența a trei tipuri de receptori, evidențiați pe membrana celulei parietale (fig. 1).

Între receptori există o interdependență funcțională, astfel că stimularea unui receptor crește secreția și prin stimularea celorlalți, iar inhibarea unui receptor va produce o inhibiție și a secreției controlate de ceilalți receptori.

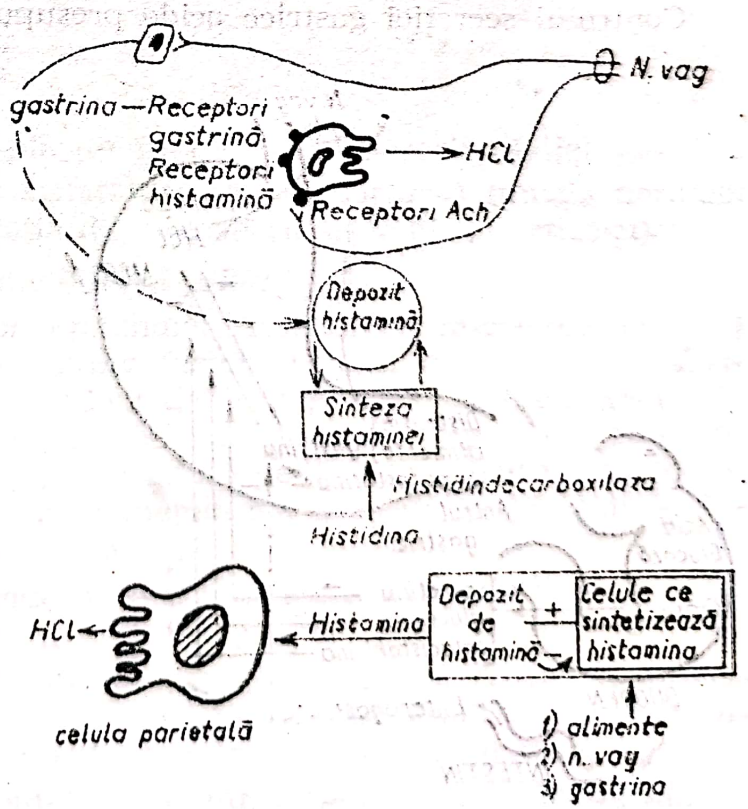


Fig. 1.

Scanned with OKEN Scanner

Kahlson, ca și Code au considerat că histamina este mediatorul final prin care își exercită acțiunea atât gastrina cât și acetilcolina. Modelul propus de ei are particularitatea de a reprezenta două compartimente implicate în secreția de HCl : celulele parietale și depozitele de histamină (vezi fig. 1).

Antrul gastric conține celulele *G* ce secretă gastrina. Secreția este stimulată de acetil-colina produsă prin excitația vagală, dar și direct prin distensia antrală produsă de alimente.

FACTORII INHIBITORI

Gastrina este inhibată prin două mecanisme ce implică antrul gastric :

1) *p*H-ul acid antral. Deci, secreția de HCl inhibă sintetizarea gastrinei în celulele *G* ;

2) somatostatina secretată de celulele *D* antrale. În condițiile existenței unui reflux duodenogastric cu *p*H alcalin, somatostatina este inhibată și se va secreta excesiv gastrina neinhibată.

Hipersecreția gastrinei produce :

— o secreție crescută de HCl ;

— o stimulare cronică a masei celulelor parietale (MCP). Prin efectul trofic al gastrinei, MCP crește și induce hiperclorhidrie.

Pentru ulcerogeneză este foarte importantă cunoașterea acestui releu inhibitor prin somatostatină, a cărui anulare prin reflexul duodenogastric are drept consecință hiperclorhidria. Acesta este unul din mecanismele prin care refluxul duodenogastric intervine în patogenia ulcerului gastric, dar și prin care se explică recidiva ulcerului, postoperator.

Controlul secreției gastrice acide presupune, pe lângă factorii inhibitori antrali, și factori inhibitori duodenali. Aceștia sunt eliberați la stimularea mucoasei duodenale prin *p*H acid, glucoză, grăsimi. Secretina, colecistokinina și glucagonul își exercită acțiunea, probabil direct pe celulele secretorii, deși există opinii potrivit cărora aceste substanțe inhibă gastrina (fig. 2).

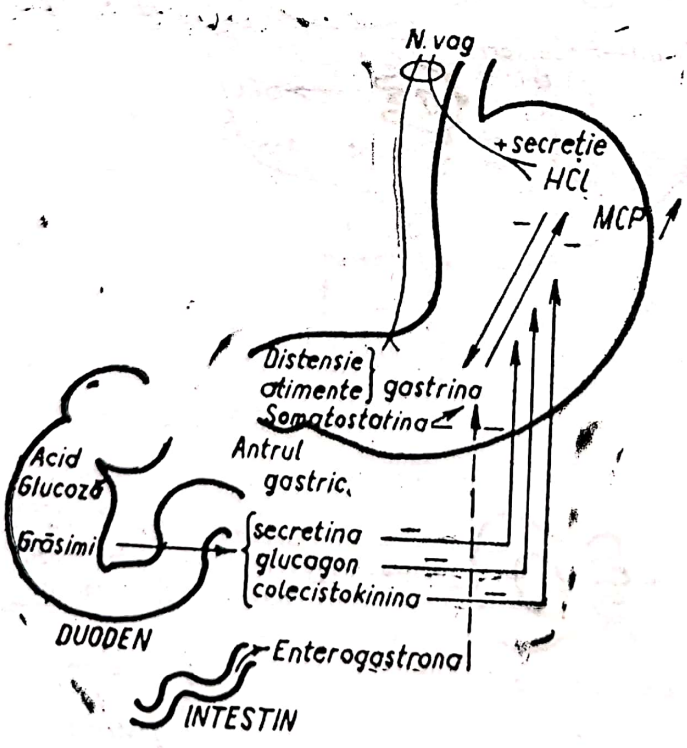


Fig. 2.

Controlul normal al secreției de acid depinde de :

— factori endocrini (gastrina, somatostatina, secretina, colecistokinina) ;

— factori nervoși (n. vag, inervația colinergică) ;

— factori paracrini (histamina).

Prânzul produce o creștere a secreției de HCl prin eliberarea gastrinei stimulate de distensia antrală și prin excitarea directă, vagală, a celulei parietale. Ulterior, deoarece prin secreția de HCl *p*H-ul duodenal scade, secreția gastrinei va fi inhibată și secreția de HCl va diminua. Intervine și „frâna duodenală" („duodenal brake"), care prin secretină, glucagon și CCK inhibă secreția de HCl. Acțiunea acestor substanțe se exercită asupra celulei parietale sau asupra gastrinei (fig. 3).

CITOPROTECȚIA

Citoprotecția este un proces prin care stomacul se repară pe el însuși.

Prin citoprotecție se înțeleg mai multe mecanisme ce au drept rezultat integritatea morfofuncțională a mucoasei gastrice supusă diverselor injurii și în primul rând agresiunii peptice din lumenul gastric. Citoprotecția presupune un „turnover" al celulelor epiteliale prin care acestea se mențin și se înlocuiesc permanent. Microcirculația este esențială pentru integritatea mucoasei și pentru ca celulele să fie apte funcțional de a secreta mucusul și bicarbonații.

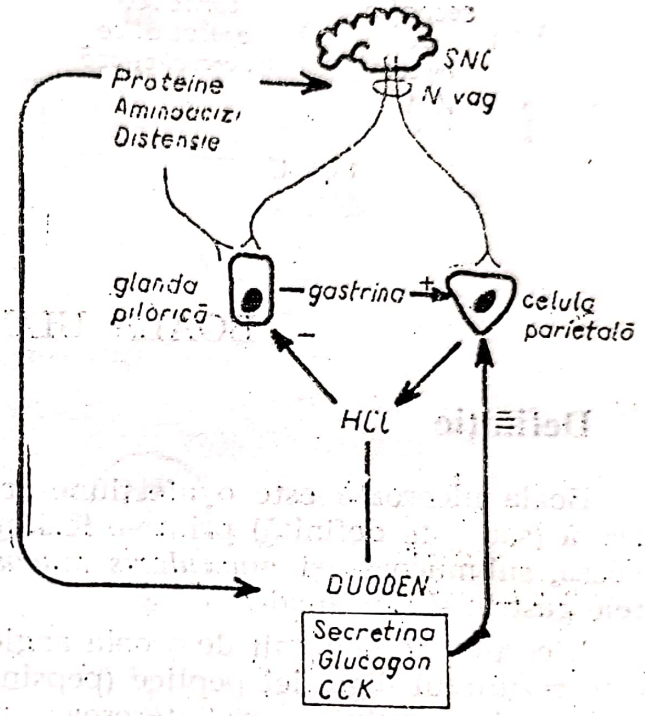


Fig. 3.

Prostaglandinele sunt implicate în reglarea microcirculației gastrice.

Pentru citoprotecție s-a constatat că este importantă funcția normală a glandelor suprarenale (secreția de catecoli ca și de glucocorticoizi).

Mucoasa gastrică se menține integră prin :

1) „turnover"-ul celulelor epiteliale. Acestea se înlocuiesc la 2—4 zile. Gastrina, STH, „epitelial grow factor" produc o stimulare a diviziunii celulare în mucoasă. Celulele de la suprafață sunt eliminate în lumen și înlocuite imediat cu celulele nou formate în glande și care vor migra de la baza criptelor spre suprafață pentru a restaura arhitectura mucoasei. Celulele epiteliale, prin membrana aplicată și joncțiunile intracelulare, constituie o barieră etanșă ;

2) secreția peliculei de mucus ce acoperă celulele epiteliale ;

3) secreția de bicarbonați.

Musculatura netedă poate influența microcirculația. Astfel, hipercontractilitatea sau hipertonia musculaturii poate crea zone de ischemie localizate. Unele prostaglandine acționează relaxând musculatura.

S-a demonstrat experimental că o întrerupere de 30—60 secunde a fluxului mucoasei gastrice produce leziuni hemoragice cu alterarea barierei mucoasei.

Scanned with OKEN Scanner

Concomitent se va produce și o vasodilatație reflexă (hiperemie reactivă) în care neuronii au un rol important.

Alterarea barierei mucoasei gastrice se produce prin factori ce acționează din lumen sau factori ce modifică circulația gastrică.

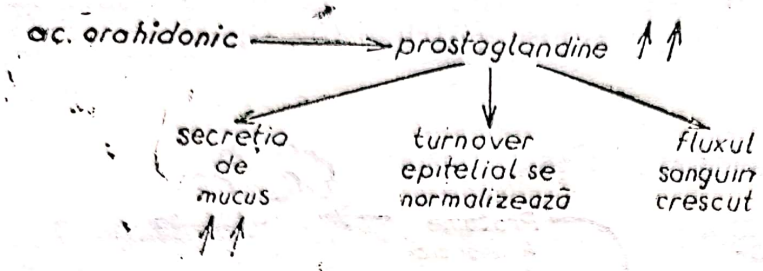


Fig. 4.

Orice leziune a epiteliului va produce o eliberare de acid arahidonic care se va transforma în prostaglandine (fig. 4).

Creșterea sintezei de prostaglandine este unul din mecanismele de apărare ce va contracara acțiunea nocivă a ischemiei.

BOALA ULCEROASĂ

Definiție

Boala ulceroasă este o afecțiune cronică recidivantă ce se caracterizează (sau este definită) printr-o leziune crateriformă care cuprinde mucoasa, submucoasa și *muscularis mucosae*. Leziunea se dezvoltă în peretele gastric și/sau duodenal.

Ulcerul este denumit de școala anglosaxonă ulcer peptic deoarece nișa este rezultatul digestiei peptice (pepsina activată prin acțiunea HCl asupra pepsinogenului), care interesează mucoasa gastrică și duodenală.

Howard Spiro într-un studiu comentat se întreabă dacă ulcerul peptic este o afecțiune sau nișa este consecința mai multor afecțiuni. Întrebarea nu este pur retorică, ci are la bază următoarele constatări :

1) endoscopiile efectuate în afara oricărei simptomatologii clinice, la ulcerоși cunoscuți, au evidențiat nișa, prezentă la 25—50% din cazuri. Deci craterul poate evolua fără dureri sau altă simptomatologie ;

2) terapia modernă nu poate preveni complicațiile ulcerului, deși cel mai adesea vindecă nișa ;

3) 25% din ulcere sângerează fără simptome anterioare. Probabil că există diverse tipuri de ulcere peptice, care se dezvoltă prin multiple și variate mecanisme, deși craterul ulceros are același aspect.

Concluzia autorului este că ulcerul este simptomul unor afecțiuni și nu o entitate. În orice caz, ce se poate susține astăzi este o mare eterogenitate a mecanismelor etiopatogenice.

FACTORII ETIOPATOGENICI

Abordarea patogeniei ulcerului, propusă de Sun și Shoy ce au imaginat o balanță cu două talere pe care stau factorii agresivi, respectiv factorii de apărare, este un mod practic și la fel de actual.

Scanned with OKEN Scanner

Progresele efectuate au realizat o completare a „listei" factorilor agresivi, cât și a celor de apărare și izolarea unor mecanisme reparatorii (factori reparatori).

Astfel încât, după H.I.R. Mertz, I.H. Walsh, sunt de luat în considerație în patogenie mecanisme ce pot fi schematizate după cum arată figura 5.

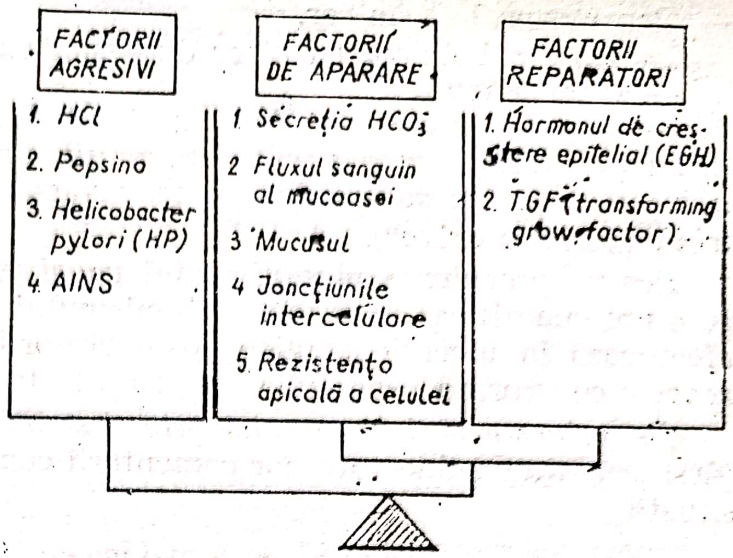


Fig. 5.

Desigur că delimitările țin de dorința unor anumite simplificări ce favorizează explorarea verigii principale prin care apare craterul ulceros deoarece, în realitate, factorii sunt complex intricați.

Astfel, H P (fig. 6) :

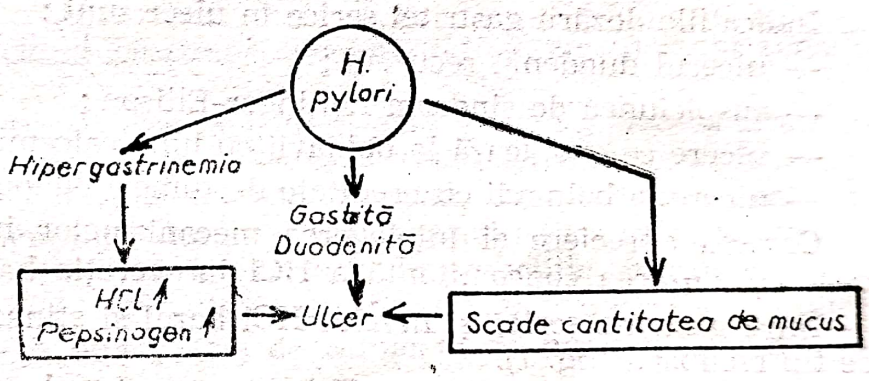


Fig. 6. Mecanisme prin care Helicobacter pylori produce ulcer.

— Crește secreția gastrinei → HCl ;
— Produce gastrita ce alterează :
  — mucusul ;
  — joncțiunile epiteliale ;
  — rezistența apicală a celulei epiteliale ;
— Distruge mucusul (prin endopeptidazele secretate).

Gastrita generată de HP sau reflux duodenogastric afectează :
— mucusul ;
— joncțiunile epiteliale ;
— rezistența apicală a celulei.

FACTORII AGRESIVI

Hipersecreția de HCl și pepsinogen

(A). Genetic există ulcere cu :
— Masa celulelor parietale ↗

Scanned with OKEN Scanner

— Pepsinogen I ↗ în ser.

La 2/3 din bolnavii cu ulcer duodenal există și alți markeri genetici :

— grup sanguin 0 ;

— absența antigenului de grup ABH din salivă și sucul gastric.

(B). Hipersecreție prin prevalența unuia din mecanismele cunoscute ce induc secreția : I. *mecanismul vagal* („vagal drive") ; II. *mecanismul gastrinic* („gastrin drive").

Pentru prevalența mecanismului vagal nu există niște teste specifice ce o pot cuantifica, cu excepția chimismului gastric cu insulină. Acesta se efectuează în ulcerele peptice postoperatorii, fiind utilizat în toate procedeele ce cuprind vagotomia, pentru a testa eficiența ei.

Cât privește veriga secreției prin gastrină, dozarea gastrinemiei bazale (deși constituie subiectul unor comentarii complexe) este necesară în unele situații.

Hipergastrinemia

Determinarea gastrinei serice nu este un examen de rutină în diagnosticul ulcerului.

Indicațiile dozării gastritei serice în ulcer sunt :

— ulcerul duodenal recurent ;

— suspiciunea de sindrom Zollinger-Ellison ;

— ulcere ce evoluează la bolnavii cu hipercalcemie ;

— ulcere la bolnavii cu ereditate de tumori endocrine.

Corecta apreciere și înțelegerea mecanismelor hipergastrinemiei necesită și dozarea concomitentă a HCl în secreția bazală și stimulată.

Între gastrina serică și nivelul HCl bazal și stimulat există o corelație de tip feedback (fig. 7).

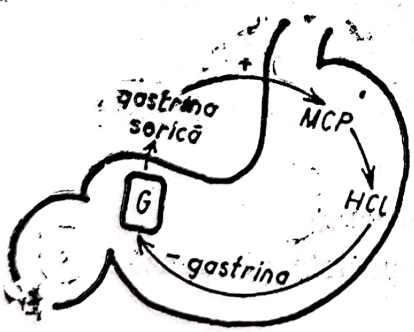


Fig. 7.

Hcl este secretat de masa celulelor parietale (MCP), sub acțiunea diverșilor stimuli. HCl inhibă secreția antrală a gastrinei.

Gastrina este secretată de celulele G antrale, trece în ser și stimulează secreția de HCl.

Între gastrina serică și nivelurile HCl bazal și stimulat există o corelație de tip feedback (fig. 8).

HCl este secretat de masa celulelor parietale (MCP), sub acțiunea diverșilor stimuli. HCl inhibă secreția antrală a gastrinei.

Gastrina este secretată de celulele *G* antrale, trece în ser și stimulează secreția de HCl.

Datorită acestor corelații tip inhibiție-stimulare, nu vom surprinde, în mod normal, concomitent valori crescute ale gastrinei și ale HCl, cu excepția unor situații care trebuie reținute.

Hipergastrinemia poate avea și alte cauze, în afara celor cunoscute, adică secreția celulelor *G* antrale la stimulul produs de alimentele ce destind antrul.

Scanned with OKEN Scanner

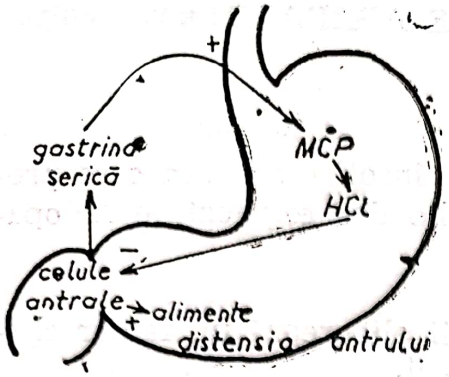


Fig. 8.

Creşteri ale gastrinei serice se întâlnesc în afecţiuni gastrice, dar şi în afecţiuni extradigestive (ex. tumori pancreatice ce secretă gastrina).

Cel mai frecvent, hipergastrinemia este consecinţa scăderii de HCl, deci se datorează dispariţiei feedback-ului inhibitor.

Hipergastrinemia + HCl ↙↙
se întâlneşte în :

— anemia Biermer ;
— gastrite cronice atrofice ;
— carcinom gastric ;
— vitiligo (autoimun) asociază gastrita atrofică şi hipocorticism ;
— vagotomia (fără rezecţie gastrică).

Deoarece scăderea HCl este mecanismul ce produce hipergastrinemia, gastrina serică nu va putea stimula MCP. De aceea, hipergastrinemia nu are consecinţe asupra secreţiei de HCl.

Hipergastrinemia cu HCl ↗↗. În aceste cazuri, gastrina în exces va întreţine o hipersecreţie de HCl, cu dezvoltarea ulcerului.

Deşi HCl este crescut în lumenul gastric, nu poate inhiba gastrinemia, din diverse motive :

1. *Clearance-ul seric al gastrinei este scăzut* (ex. insuficienţă renală cronică).

2. *Există surse extragastrice* ce sintetizează gastrina. Ex. sindromul Zollinger-Ellison = tumoră pancreatică ce secretă gastrină.

3. *Secreţia gastrinei antrale nu este inhibată* dacă *p*H-ul antral nu devine acid ci este menţinut alcalin. Asemenea situaţii caracterizează :

a) *„sindromul de antru gastric reţinut“*. În rezecţiile antrale incomplete, fragmentul de antru restant, dacă este „scăldat“ de reflux alcalin duodenal, va prezenta o hiperplazie de celule *G* cu hipergastrinemie şi recurenţă ulceroasă ;

b) *sindromul de obstrucţie pilorobulbară*, indiferent de cauzele ce îl produc ; distensia permanentă antrală va întreţine o hipergastrinemie.

4. Există stimuli extragastrici ce menţin o hipergastrinemie permanentă. Hipercalcemia, indiferent de etiologie dar cu deosebire cea din hiperparatiroidismul tumoral, este permanentă şi produce o hipergastrinemie.

5. Inhibitorii „naturali“ (fiziologici) ai gastrinei (ex. enterogastronul) sunt scăzuţi sau lipsesc.

Această situaţie se întâlneşte în rezecţiile intestinale largi ce înlătură o mucoasă care secretă enterogastronul inhibitor.

6. Hiperplazia de celule *G* antrale cu hipergastrinemie, hiperclorhidrie şi ulcer duodenal recurent este astăzi explicată ca o consecinţă a infestării cu *Helicobacter pylori*. HP secretă urează care disociază ureea intragastrică producând amoniac. Aceasta întreţine un *p*H antral alcalin —→ gastrinemie —→ stimulare MCP —→ hiperclorhidrie —→ ulcer.

Deci, în grupul bolnavilor cu ulcer se distinge acest subgrup ce evoluează cu hipergastrinemie, hiperclorhidrie şi cu hiperplazie a celulelor antrale.

Se utilizează o serie de teste pentru a diferenţia diversele entităţi ce evoluează cu gastrina mult crescută.

Scanned with OKEN Scanner

Gastrita

Asocierea ulcerului cu gastrita (gastrita de însoțire sau cea care precede dezvoltarea nișei) este o constatare veche dar explicațiile fiziopatologice satisfăcătoare sunt recente.

Factorii etiologici ai gastritei sunt :

a. *Infecția cu Helicobacter pylori.* Germenii eliberează un factor chemotactic care produce un efect inflamator marcat.

b) *Refluxul duodenogastric.* Lizolecitina și sărurile biliare intervin prin efectul de „detergent" asupra mucusului, alterează „bariera gastrică" și favorizează astfel atacul acid cu retrodifuzia H^+ și inflamație hemoragică.

Mucusul

Mucusul gastric și duodenal este alterat în următoarele circumstanțe :

— Infecția cu *Helicobacter pylori* ce secretă o endopeptidază care-l digeră. După dispariția peliculei protectoare de mucus va crește permeabilitatea mucoasei la HCl.

— Alterarea sintezei mucoproteinelor în cursul tratamentului cu antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). Acestea scad sinteza de prostaglandine. Rolul fiziologic al prostaglandinelor este de a stimula secreția mucusului protector.

Factorii vasculari

Staza venoasă din sindromul de hipertensiune portală poate produce marcate tulburări trofice ale mucoasei, cu hemoragii de diverse vârste în mucoasă și submucoasă.

Acest aspect de gastropatie hemoragică ce însoțește de obicei cirozele hepatice este bine cunoscut de către endoscopiști și prezintă unele similitudini cu modificările mucoasei esofagiene de la nivelul varicelor.

Sindromul de ischemie arterială cronică sau acută produce leziuni distrofice și necroze epiteliale și scade, astfel, troficitatea epiteliului.

Sindromul ischemic poate fi produs de :

— leziuni vasculare (de obicei ateromatoase, ce interesează circulația mezenterică) ;

— sinteza scăzută a prostaglandinelor (tratamente îndelungate cu AINS).

Un flux sanguin „întreținut" de prostaglandine asigură troficitatea fiziologică a epiteliului mucoasei gastrice și previne dezvoltarea leziunilor induse de diverși factori agresivi.

Un alt mecanism prin care irigația sanguină este implicată în citoprotecție este „spălarea" ionilor de clor din lumen și eliminarea bicarbonaților în lumen. Acestea intervin în tamponarea acidității.

Deci, circulația gastrică are rol important în citoprotecție prin :

— troficitatea epitelială ;

— transferul bicarbonaților.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea secreției de bicarbonați

Secreția de bicarbonați este implicată în tamponarea HCl și astfel constituie mecanismul ce protejează duodenul de agresiune. Secreția este alcătuită din cea :

— a celulelor epiteliale duodenale 50% ;
— biliopancreatică 50%.

S-a demonstrat că secreția stimulată, după 15' de la instilarea de HCl introdus intraluminal, este redusă la ulceroși, în comparație cu normalii :

— normal 600 μmol/cm/h ;
— ulcer 300 μmol/cm/h.

Alte cercetări au consemnat consecințele scăderii secreției active de bicarbonați. S-au implantat, în mucoasa duodenală, electrozi și s-a constatat că la ulceroși concentrația de HCl juxtamucosal este de 10 ori mai mare față de normali, la același *p*H intraluminal.

Se consideră astăzi că această anomalie (scăderea secreției de bicarbonați) constituie unul dintre cele mai importante mecanisme patogenice în ulcer.

Prostaglandinele constituie stimulul fiziologic pentru secreția de bicarbonați. Deci, tratamentele cu AINS pot produce ulcer și prin acest mecanism adică prin scăderea marcată a secreției active de bicarbonați.

FACTORII DE CREȘTERE

Urogastrona („Epitelial grow factor") și TGF_2 sunt substanțe ce stimulează creșterea epiteliului mucoasei.

S-a constatat că EGF este foarte scăzut (semnificativ) la ulceroși față de loturile de control, atât în salivă cât și în sucul gastric.

Fumătorii au un nivel scăzut de EGF în mucoasa duodenală și în salivă.

Terapia cu bismut sucralfat crește secreția de EGF.

Patogenia ulcerului nu poate să nu cuprindă :

1) rolul stress-ului și al factorilor psihici în ulcer ;

2) problema ulcerațiilor de stress.

ROLUL STRESS-ULUI ȘI AL FACTORILOR PSIHICI ÎN ULCER

Alexander, în 1934, considera ulcerul ca o boală psihosomatică.

Astăzi sunt multe studii care încearcă să stabilească dacă există interacțiuni biopsihologice la ulceroși.

Gundry descrie două tipuri de ulceroși :

— ulceroși anxioși cu DAB ↗ (debit acid bazal ↗) ;
— ulceroși depresivi cu DAB ↙.

Același autor a studiat legătura dintre nivelul gastrinei crescut în ser și unele trăsături ale personalității ulcerosilor (independență, expresivitate).

În fapt însă, din punct de vedere practic, de mare valoare sunt lucrările lui Walker, Luther și Samloff, care au identificat o interacțiune directă și indirectă, cu ansă de feedback, între SNC, sistemul imun și sistemul neuroendocrin.

Scanned with OKEN Scanner

Catecolaminele, corticosteroizii, pepsinogenul I și II, *stimularea vagală* sunt mediatorii între evenimentele stressante și dezvoltarea ulcerului.

S-a studiat și asocierea dintre stress, aciditatea gastrică și formarea ulcerului, cu toate deficiențele de a cuantifica stress-ul.

Ulcerațiile de stress

Etiologie. Aceste tipuri de ulcerații sunt multiple, superficiale (interesează numai mucoasa până la submucoasă) și nu au nici un fel de leziuni inflamatorii sau fibroase ce caracterizează ulcerul-boală.

Apar la bolnavii cu traume, stări de șoc de diverse etiologii, septicemii, arsuri întinse (ulcer Curling), leziuni ale SNC (ulcer Cushing), postoperator.

Patogenie. Prezența HCl este obligatorie, chiar și în cantitate foarte mică, dar mecanismul principal este lezarea integrității mucoasei, deci alterarea mecanismelor ce asigură citoprotecția.

a) Ischemia mucoasei în stress.

→ retrodifuzia H^+
→ scăderea secreției de bicarbonați
→ scăderea secreției de mucus
→ **Leziuni epiteliale** (distrofii, necroze)

b) Refluxul biliar în stomac

Ureea sanguină difuzează în lumenul gastric

Leziuni ale epiteliului

Tehnicile noi introduse, ca și datele noi de patogenie au simplificat sau complicat etapele de diagnostic în boala ulceroasă.

Astfel, pentru uzul clinicienilor este util a cerceta prezența factorilor agresivi în exces sau deficiența celor de apărare.

Un algoritm de abordare fiziopatologică a ulcerului consideră mai multe categorii de ulcere :

— Ulcere prin anxietate și stress ;
— Ulcere cu creștere a tonusului verigilor hipersecretorii :
  — ulcere endocrine ;
  — hipersecreția idiopatică (H.P.) ;
  — ulcere prin hipertonie vagală ;
— Ulcere prin scăderea factorilor de apărare (AINS) ;
— Ulcere genetice ;
— Ulcere asociate bolilor cronice debilitante :
  — bronhopneumopatia cronică obstructivă ;
  — ciroza hepatică ; insuficiența renală ;
— Ulcere cu etiopatogenie necunoscută.

FIZIOPATOLOGIE CLINICĂ

Clinica ulcerului este foarte variată, deși simptomatologia clasic descrisă permite stabilirea diagnosticului.

Introducerea endoscopiei a permis constatarea că, foarte frecvent, nișa este asimptomatică.

Scanned with OKEN Scanner

ULCERE COMPLET ASIMPTOMATICE

Diagnosticul se stabilește prin :
— ex. radiologic ;
— ex. endoscopic.

ULCERE CE DEBUTEAZĂ CU COMPLICAȚII

— Hemoragii digestive superioare.
— Perforații.

ULCERE SIMPTOMATICE

Sindromul dureros clasic

Durerea :

— Este de tip visceral ;
— Poate avea și o componentă somatică, în ulcerele complicate cu :
  — stenoză ;
  — perforație ;
  — penetrație.
— Caracteristici :
  — localizare epigastrică ;
  — are o ritmicitate ce urmează ciclul ulcerului :
  — debutul precede masa ;
  — debut la 3—4 ore post-prandial ;
  — debut la 3—4 ore după culcare ;
  — cedează la alimentație ;
  — cedează la alcalinizare ;
  — nu apare niciodată dimineața.

Refluxul gastroesofagian

Clinic, evoluează cu :
— pirozis ;
— dureri epigastrice ;
— vărsături.

La această simptomatologie se mai pot adăuga :
— vărsături ;
— spasme esofagiene ;
— tuse și dispnee (reflux traheobronșic).

Sindromul de retenție gastrică

Clinic evoluează cu :

— durere epigastrică necaracteristică (durerea se calmează cu vărsătura) ;

— *vărsături* cu conținut alimentar (alimente nedigerate) ce survin tardiv, după mese ;

— scădere ponderală și inapetență.

Scanned with OKEN Scanner

Anamneza este sugestivă iar examenul clinic evidențiază clapotajul gastric.

Refluxul duodenogastric și sindromul de retenție gastrică, ce preced și însoțesc ulcerul, pot fi însă simptomatice și pentru alte afecțiuni. De aceea, prezența lor impune examinări suplimentare și un examen endoscopic foarte minuțios, pentru a nu le atribui ulcerului, atunci când ele, de fapt, semnalează și însoțesc alte afecțiuni.

Simptome atipice

— durere numai somatică ;
— simptome funcționale + hipersalivație.

Ulcere cu simptomatologie specială

Ulcere cu o simptomatologie specială, datorată localizării nișei :

Ulcerul posttubular ——→ — simptome biliare.

Ulcerul de canal piloric :
— simptome tip obstrucție ;
— simptomele refluxului duodenogastric ;
— simptomele similare cu cele ale ulcerului duodenal.

Ulcerul gastric și ulcerul duodenal în care, de obicei, durerea are caracteristicile descrise la ulcerul gastric, adică este declanșată de alimentație imediat. Durerea semnalează prezența gastritei, pe fondul căreia se dezvoltă ulcerul gastric. Este posibil să existe o ritmicitate, ca în ulcerul duodenal sau o simptomatologie ce sugerează refluxul duodenogastric sau o simptomatologie tipică pentru sindromul de stază gastrică.

Ulcerul din vecinătatea cardiei evoluează cu o simptomatologie sugestivă pentru afecțiuni esofagiene : — disfagie ;
— dureri subxifoidiene transfixiante.

EXAMENE DE LABORATOR

SECREȚIA DE HCl

Este de reținut că, pentru diagnosticul de ulcer, valoarea secreției acide are puțină greutate, deoarece 1/2 — 2/3 din bolnavii cu ulcer duodenal au valori normale de HCl.

Secreția de HCl după stimulare, când atinge cifre $\geq$ 12,5 mEq/l, se însoțește de obicei de ulcer, după cum, un raport al DAB/DAM $>$0,6 este sugestiv pentru hipersecreția din sindromul Zollinger-Ellison.

Se fac aprecieri asupra secreției bazale și ulterior se apreciază secreția stimulată.

Stimularea, în clinică, se face cu histamină, histalog sau pentagastrină.

Scanned with OKEN Scanner

Afecțiunea	Secreția bazală		Secreție stimulată	
	Volum	DAB	Volum	DAM
Normal (sănătos)	60	2 ± 2	250	18 ± 8
Ulcer gastric	60	1,2 ± 1,5	240	14 ± 10
Ulcer duodenal	80	4 ± 4	330	34 ± 13
Zollinger-Ellison	200	34 ± 30	360	47 ± 2

Valorile secreției bazale și stimulate la normali și ulceroși

Testul cu insulină injectată i.v.

Insulina produce hipoglicemia ce stimulează secreția de HCl prin excitarea nucleului dorsal al nervului vag.

Pentru ca testul să fie interpretabil iar nervul vag să fie stimulat, este necesară o scădere a nivelului glicemiei la valori $\leq$ 50 mg%.

Testul RIA — dozarea gastrinei serice ; interpretare.

Există câteva profiluri caracteristice pentru unele situații etiopatogenice mai frecvent întâlnite în clinică.

Afecțiunea	Gastrina serică	Stimulare prin prânz	Proba cu calciu	Test cu secretină
Normali	30-120 µg/ml	50 — 200	↑	↓
Ulcer duodenal	N	N	↑	↓
Ulcer gastric	↑	↑	↑	↓
S. antru reținut	↑	—	↑	↓
S. obstrucție pilorică	↑	—	↑	—
S. Zollinger Ellison	500, chiar 1000 µg/ml	—	> 400 ng/l	> 200 ng/l
Anaclorhidrii	500 chiar 1000 µg/ml	↑↑	↑	—
Hiperplazia de celule G antrale	↑	↑↑↑	↑	↓

Scanned with OKEN Scanner

Testul cu secretină injectată i.v.

Se injectează i.v. secretina 2 u./kgc în 10 ml de soluție de NaCl 0,9%, timp de 10''.

Se recoltează gastrinemie la 2, 5, 10, 15, 20 minute după injectare și se face aprecierea valorii gastrinei pe eșantioane prin tehnica RIA.

Diagnosticul de gastrinom este sugerat de o creștere a secreției bazale de gastrină ce depășește cu 200 μg/ml valorile bazale.

EXAMEN RADIOLOGIC

Este prima etapă în diagnosticul nișei.

Ulcerul duodenal este vizualizat în aprox. 80—90% din cazuri.

Nișa nu se vizualizează dacă :

— edemul marcat al pliurilor împiedică o umplere a craterului ;
— există un edem pericrater foarte marcat.

Semnele indirecte (în absența nișei), de reținut sunt :

— spasmul bulbar ;
— deformarea bulbară ;
— stenoza gastrică.

Pentru ulcerul gastric, nu vizualizarea nișei este dificultatea, ci în ce măsură ex. radiologic poate diferenția nișa malignă de cea benignă.

Reținem, ca unic criteriu, cel biopsic (biopsia prelevată prin endoscop) dar, deoarece nu întotdeauna se poate efectua ex. endoscopic, datele furnizate de ex. radiologic sunt foarte importante.

S-au elaborat criterii de diagnostic cu care radiologii operează dar, din păcate, chiar un examen foarte corect nu poate exclude malignitatea craterului.

Se cunosc astăzi ciclul ulcerului benign și al celui malign, deci, posibilitatea ca un ulcer malign să aibă, radiologic, aspectul nișei benigne nu este exclusă.

Reținem câteva criterii :

Nișa benignă	Nișa malignă
Crater plat și cu margini subțiri	Crater neregulat
Nișa în exteriorul peretelui gastric	Nișa în interiorul conturului gastric
Marginile nișei sunt demarcate de o linie (Hampton) netă	Linia Hampton lipsește
Pliurile mucoasei și submucoasei la marginea nișei, spre care converg, generează o proeminență pe care este așezat craterul central. Acest promontoriu formează în peretele gastric un unghi obtuz	Nișa plasată excentric. Pericrater, pliurile nu au convergență simetrică. Conturul craterului este foarte neregulat și formează cu peretele gastric un unghi ascuțit

Scanned with OKEN Scanner

EXAMENUL ENDOSCOPIC

Are următoarele indicații :

1) Simptome persistente > 2—3 săptămâni după instituirea tratamentului ;

2) Ulcerul hemoragic sau hemoragia digestivă superioară, pentru a preciza dacă nișa este cauza sau o asociere ;

3) Sindromul de obstrucție gastrică cu ulcer — pentru a preciza cauza sindromului și a exclude malignitatea ;

4) Anterior intervenției chirurgicale, pentru a face un bilanț complet ;

5) Durere epigastrică atipică și ex. radiografic normal sau neconcludent ;

6) Ulcere „atipice" :

a — Ulcer gigant > 2—2,5 cm. Asemenea nișe se vizualizează greu radiologic ; duodenul poate apărea normal ; nișa are o evoluție grevată de complicații : sângerează sau penetrează în pancreas ;

b — Ulcer de canal pilorie cu simptome atipice :

— fără periodicitate ;
— cu dureri după masă ;
— cu dureri ce nu trec la antiacide ;
— cu vărsături.

— Ulcere postbulbare ce evoluează cu complicații iar radiologic se confundă cu diverticulii, tumori pancreatice sau duodenale, pancreatite cefalice, boala Crohn duodenală, inflamații ale papilei, ampulom vaterian.

Ex. endoscopic este obligatoriu pentru ulcerul gastric deoarece este singurul în măsură să excludă natura malignă.

Criteriile endoscopice ce permit diferențiere între nișa benignă și cea malignă sunt :

Nișa benignă	Nișa malignă
Nișă cu margini tranșante Mucoasa pericrater este de aspect normal Nu există nodozități sau îngroșări ale pereților nișei	Nișa cu contur foarte neregulat al marginilor Mucoasă pericrater poate prezenta zone anarhice. În pereții nișei se vizualizează nodozități și îngroșări.
Pliurile mucoasei iradiază spre marginile nișei	Mucoasa este anormală în jurul nișei. Dacă există pliuri, convergența este contorsionată.
Peristaltica este normală la nivelul craterului	Peristaltica lipsește la nivelul craterului.
Baza craterului este netedă	Baza craterului este neregulată.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL ULCERULUI

Simptomatologie clinică +/—

⟶ Evidențierea craterului ulceros prin :

Ex. radiologic +/—, GDS[1]

⟶ Dozarea HCl

DAB[2] ↑ ... DAB = N = Factori de apărare sau regenerare ↘

Dozarea gastrinei serice

V. normale

V. crescute

Ulcer prin :
- *MCP* ↗
- *Hipertonie vagală*

— *Helicobacter* pylori (test urează)
— Ulcere endocrine

- test secretină
- dozarea Ca seric
- dozarea aparat-hormon
- ex. tomocomputerizat

Gastrita Dg. GDS + biopsie
- ⟶ HP[3]
- ⟶ reflux d-g
  - ex. radiologic
  - tehnici izotopice

Factori vasculari
- Ecografie ⟶ s.h.t.p.
- GDS gastropatia ciroticului
- Doppler — artera mezenterică ischemică

Secreția de bicarbonați
- testul instilației cu HCl în lumen

RECIDIVA ULCEROASĂ

Studiul istoriei naturale a ulcerului a demonstrat că, după cum unele ulcere recidivează fără factori aparent precipitanți, tot așa unele ulcere se vindecă fără tratament.

Controlul endoscopic sistematic demostrează că, după 2 săptămâni, 1/4 din ulcere dispar la controlul endoscopic. Explicațiile sunt de domeniul ipotezelor. Probabil că variațiile secreției de HCl și, astfel, expunerea la acid a mucoasei ulcerate influențează viteza de vindecare. Desigur că intervin și factorii locali ce se opun eficient factorilor de agresiune. Reversul acestor constatări ce consemnează vindecarea este și semnalarea, prin endoscopii de control, în 50% din cazuri, a recidivei ulceroase, după sistarea medicației.

---

[1] GDS = gastroduodenoscopie.
[2] DAB = debit acid bazal.
[3] HP = *Helicobacter pylori*.

Scanned with OKEN Scanner

După 6 luni de la episodul acut, la 70—90% din pacienții netratați, endoscopia evidențiază recidiva nișei. Dictonul „once an ulcer, always an ulcer" este titlul și concluzia unui studiu efectuat prin control endoscopic sistematic, de către Sonnenberg, Müller, Lissner și Vogele.

Desigur că tratamentul, corect condus, poate influența rata recidivei. Ulcerele pot recidiva chiar în cursul unei terapii corect conduse, dar rata este mult mai mică decât în cazul terapiei menținute discontinuu. Pentru cazurile netratate, recidivele sunt foarte frecvente (fig. 9).

Factorii de risc = factorii ce predispun la recidivă

1) Hipersecreția gastrică acidă :
   — a) MCP ;
   — b) tonus vagal ;
   — c) hipergastrinemie (ulcerele endocrine).
2) Complianța slabă la tratament a pacientului.
3) Fumatul a mai mult de 10 țigarete pe zi.
4) Tratamentul cu antiinflamatorii nesteroidiene.
5) Istoria anterioară a ulcerului :
   — durata bolii ;
   — complicații anterioare.
6) Factorii genetici (ulcere familiale).
7) Fumatul țigaretelor este un factor de risc în ulcerogeneză, prin multiple mecanisme :
   — golirea gastrică rapidă a lichidelor ;
   — provocarea refluxului duodenogastric ;
   — inhibiția secreției pancreatice de bicarbonați ;
   — scăderea pH-ului duodenal ;
   — scăderea secreției de E.G.F. ;
   — scăderea sintezei de prostaglandine.

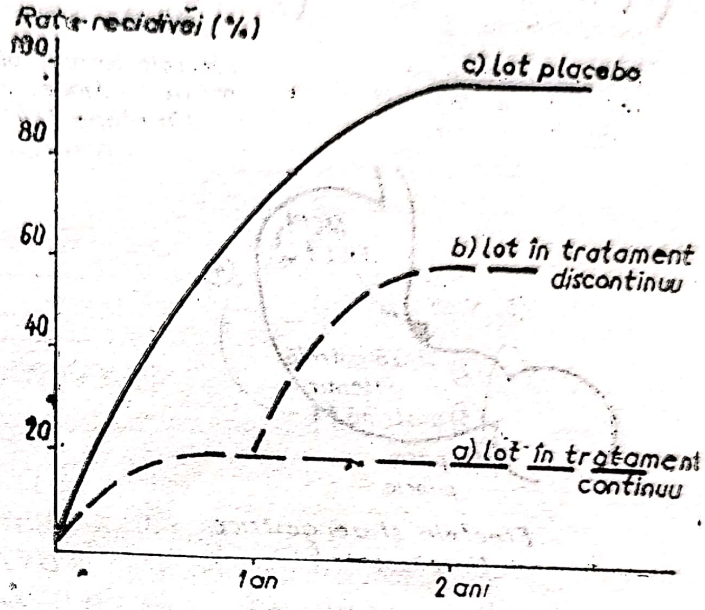


Fig. 9.

Achiziția cea mai importantă în terapia preventivă a recidivelor este implicarea *HP* în ulcerogeneză. Tratamentele cu blocanți de receptori H_2 vindecă nișa dar nu eradichează *HP* și, de aceea, cu aceste tratamente riscul recidivei se menține.

Reducerea recurențelor ulceroase se realizează prin eradicarea *HP* cu tratament cu metronidazol, tetraciclină și amoxicilină sau cu săruri de bismut.

Tulburările de motilitate și tonus gastric și duodenal și prezența refluxului gastroduodenal sunt mecanisme implicate în ulcerogeneză.

Ciclicitatea acestor tulburări motorii ce depind de afecțiuni de vecinătate (ex. sindrom de stază duodenală, boli hepatobiliare) ca și de tulburările electrolitice și endocrine (hipotiroidie, hiperfoliculinemie) explică implicarea în recidiva ulceroasă (fig. 10).

Scanned with OKEN Scanner

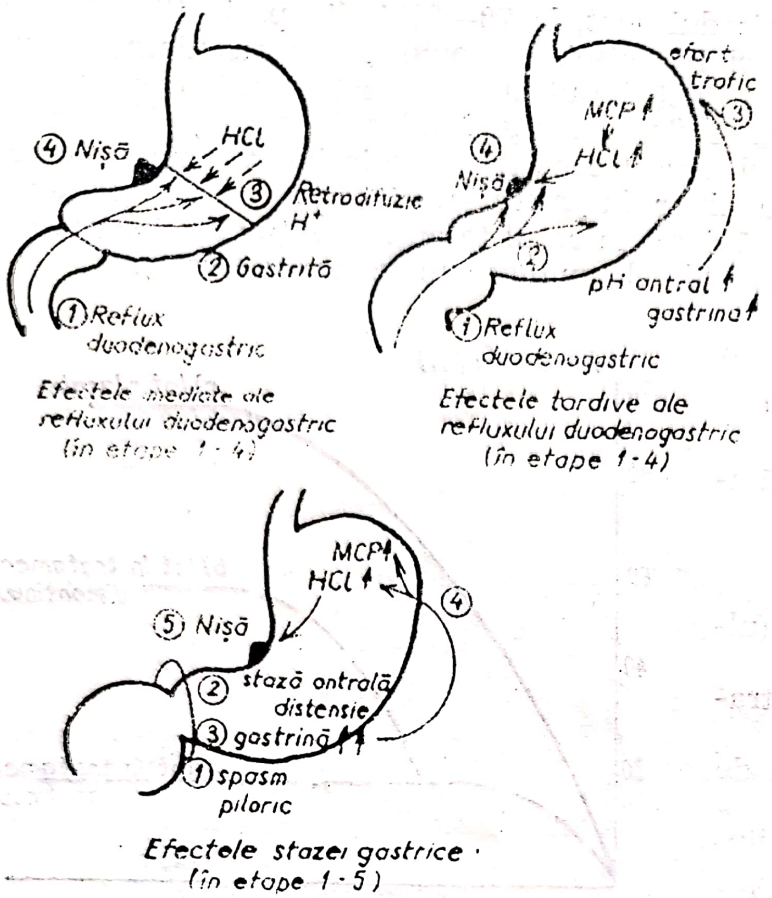


Fig. 10.

RECIDIVA ULCERULUI PE STOMACUL OPERAT

Probleme de etiopatogenie practică :

1. Intervenția chirurgicală nu a interceptat mecanismul etiopatogenic principal. Acest deziderat se reconsideră astăzi, deoarece intervențiile se fac fie de urgență (și în urgențe), fie pentru ulcer intractabil.

2. Secreția de HCl se realizează prin alte mecanisme sau este reluată prin același mecanism.

Ex. postvagotomie :

— se pot reface filetele nervoase ;

— refluxul duodenogastric, favorizat de piloroplastie, reface ulcerul prin mecanism, probabil, gastrinic (inhibă secreția somatostatinei).

3. Există factori extragastrici ce favorizează ulcerogeneza :

— Ulcerele endocrine :

— hipergastrinemia ;

— hiperparatiroidismul ;

— S. de hipertensiune portală.

4. Defecte ale tehnicii chirurgicale. Ex., sindromul de antru reținut. Când rezecția gastrică este incompletă și există un „rest" din antrul gastric cu celule *G* secretoare de gastrină, acesta va fi „scăldat" în mediul alcalin al refluxului din ansa aferentă. Celulele G se hipertrofiază ; există gastrină secretată în exces. Gastrina are un efect trofic pe MCP care va crește numeric, cât și un efect direct, de stimulare a secreției acide de HCl. Ulcerul ce rezultă va fi localizat pe bontul gastric sau pe gura de anastomoză (fig. 11).

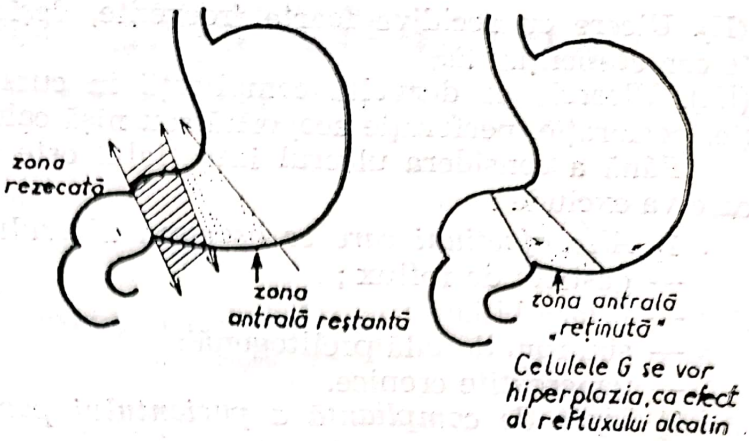


Fig. 11. Rezecția gastrică cu GEA tip Péan.

5. Disinergiile motorii preexistente :
— refluxul duodenogastric ;
— staza antrală.
6. Stress-ul emoțional sever.
7. Stările hipersecretorii :
— DAB ≧ 10 mEq/l.
— Totdeauna se va doza gastrina serică :
— s. Zollinger-Ellison ;
— hipercalcemia ;
— mastocitoza sistemică ;
— MEN I („multiple endocrine neoplasms) ;
— 10% din ulcere evoluează cu s. de hipersecreție.

Aproximativ 5—10% din ulcere nu se vindecă în intervalul de 8—12 săptămâni, deși tratamentul este corect condus.

Practic, în această situație este necesară o continuare a terapiei cu blocanți de receptori H_2 în doze mai mari, sau schimbarea cu omeprazol încă 6—8 săptămâni și. ulterior, o nouă reevaluare.

De fapt, în UD nu dificultatea de vindecare a craterului este problema, ci frecvența recidivei este cea care imprimă caracterul intractabil.

Ulcerul gastric, dacă prezintă neresponsivitate la tratament, este candidat la tratament chirurgical.

Este de preferat o chirurgie gastrică largă, de teama malignității. Dacă pacientul refuză, se va introduce omeprazolul timp de 12 săptămâni, cu care aprox. 90% din ulcerele gastrice se vindecă. Probabil chiar și unele ulcere maligne se vindecă temporar. Se consideră că aprox. 3% din ulcerele gastrice sunt carcinoame care se vindecă cu medicație.

ULCERUL INTRACTABIL

Definiția ulcerului intractabil are importanță practică deoarece, în fapt, este vorba de o opțiune pentru continuarea tratamentului medical sau pentru terapie chirurgicală.

Ulcerele considerate intractabile sunt :

(I). Ulcerele refractare la tratament :
— UD — ce nu se cicatrizează în 8 săptămâni de tratament corect ;
— UG — ce nu se cicatrizează în 12 săptămâni.

Scanned with OKEN Scanner

(II). Ulcere cu recidive foarte frecvente, deși terapia de întreținere este corect menținută.
(III). Ulcerele ce dezvoltă complicații în cursul tratamentului (penetrație, perforație, perforație acoperită sau nișă caloasă).

Până a considera ulcerul intractabil este necesară o analiză corectă, care va exclude :

1) *Alte afecțiuni care se asociază ulcerului și îl pot întreține :*
— gastrita de reflux ;
— litiaza biliară ;
— sindrom de bilă prelitogenă ;
— pancreatite cronice.
2) *Lipsa de complianță a pacientului pentru tratament.*
3) *Tratamentul cu AINS și consumul de alcool* } neîntrerupte
4) *Alte boli ce mimează ulcerul :*
— limfoame ;
— gastrita eozinofilică ;
— carcinoame ;
— boala Crohn.

Sintetizând, constatăm că :

Ulcerul duodenal neresponsiv la tratament are drept cauze :

a) Medicația incorect utilizată.

b) Continuarea fumatului, a consumului de alcool, a tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene.

c) Boli ulcerogene rare :
— Boala Crohn ;
— Stări hipersecretorii :
— s. Zollinger-Ellison ;
— neoplasme multiple endocrine MEN tip I ;
— mastocitoza sistemică ;
— 10% din ulcerele duodenale evoluează cu hipersecreție idiopatică.

Ulcerul gastric. Intractibilitatea ulcerului gastric reține două aspecte foarte utile :

— 3% din UG sunt carcinoame care se pot vindeca cu medicație ;
— factorul patogenic major în geneza ulcerului gastric este gastrita cronică atrofică sau scăderea prostaglandinelor (ex. tratamente cu AINS), cu consecințe asupra fluxului sanguin al mucoasei, secreției de mucus și de bicarbonați.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROAME ÎN PATOLOGIA HEPATOBILIARĂ

FUNCȚIILE FICATULUI

Ficatul, veritabil laborator al organismului, deține multiple funcții vitale pentru economia organismului. Ficatul este situat între două rețele capilare : sistemul venei porte ce transportă din tubul digestiv elementele nutritive absorbite. si sistemul venei cave inferioare prin care produșii metabolismelor intermediare ajung în circulația sistemică. Această situație anatomică particulară favorizează depozitarea produșilor absorbiți din intestin și a substanțelor sintetizate în ficat, cât și depozitarea și transportul sângelui portal în circulația sistemică.

Ficatul sechestrează și neutralizează unele substanțe, germeni și endotoxine de proveniență enterală prin funcția sa de detoxifiere și cea imunitară și, astfel, blochează penetrația lor în circulația sistemică.

În insuficiența hepatică acută se produce o scădere brutală a acestor funcții hepatice și, de aceea, această condiție clinică poate fi deseori letală sau, în orice caz, cu o evoluție severă.

În insuficiența hepatică cronică sunt afectate treptat funcțiile ficatului și de aceea concomitent se dezvoltă reacții compensatorii.

Encefalopatia hepatică rezultă din deficiența funcției de inactivare detoxifiere hepatică pentru produșii de origine enterală, care ajung astfel în circulația sistemică și modifică activitatea sistemului nervos central.

ROLUL DE DEPOZITARE

Depozitarea se referă la toți produșii proveniți din sângele portal ce-și așteaptă utilizarea în diverse procese metabolice, cât și pentru metaboliții din sângele sistemic. Aceștia pot fi utilizați pentru corecția unor constante dereglate (ex. glicemia), în diverse sinteze, sau pot fi degradați și eliminați prin secreția biliară. Rolul ficatului în reglarea glicemiei se realizează prin glicogenoliză și glicogenogeneză.

Debitul hepatic al glicemiei este de 225 mg/kg/h.

În ficat se depozitează vitaminele A, D și B_{12}.

Scanned with OKEN Scanner

ROL ÎN SINTEZE

METABOLISMUL PROTEINELOR

Hepatocitul este locul de sinteză a : albuminei serice ; unor lipoproteine ; factorilor de coagulare (I, V, VII și X + fibrinogen) ; unor enzime plasmatice.

Plasma umană conține 6—8 g proteine la 100 ml, care reprezintă suma albumină + globuline + fibrinogen.

Imunoglobulinele nu sunt sintetizate în ficat în mod normal, ci numai când există proces inflamator limfoplasmocitar în spațiile porte sau intralobular.

Ficatul sistetizează și proteine transportatoare : *transferina, ceruloplasmina* (pentru fier și cupru) și *proteine transportatoare pentru hormoni* (cortizolul, progesteronul, corticosteronul, testosteronul, estriolul, tiroxina).

SINTEZA COLESTEROLULUI

În hepatocit, zilnic se sintetizează 1—2 g de colesterol care este esterificat 1/3, celelalte 2/3 rămânând libere. Sinteza zilnică este influențată de aportul alimentar (excesul alimentar inhibă sinteza), de substanțe hormonale (cortizolul și adrenalina cresc colesterolul, estrogenii, insulina și tiroxina scad colesterolul) și de medicație (hipocolesterolemiante, familia clofibratului). Colesterolul alimentar se absoarbe în intestinul subțire proximal și este esterificat în enterocit, apoi prin sistemul venei porte ajunge la hepatocit, unde este hidrolizat și folosit pentru sinteze. O parte se elimină biliar (fig. 12).

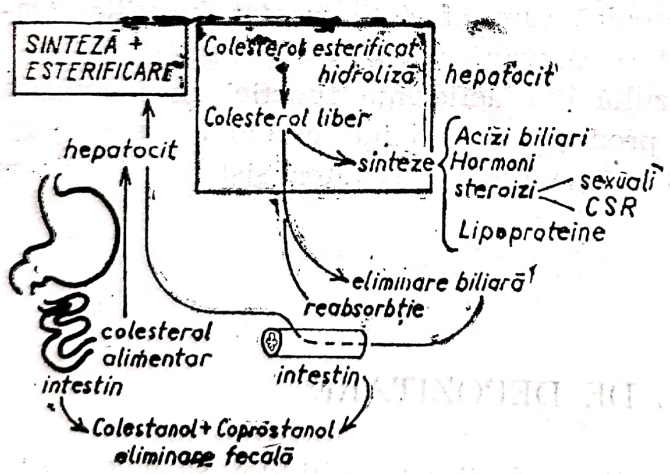


Fig. 12.

În intestin, colesterolul (atât cel alimentar cât și cel eliminat prin bilă) este transformat, sub acțiunea enzimelor bacteriene, în colestanol și coprostanol ce se elimină prin fecale.

Nivelul colesterolului seric este rezultanta sintezei, catabolizării și a eliminării biliare. În insuficiența hepatocelulară scade sinteza colesterolului cât și esterificarea.

Colesterolul seric este crescut în : icterele obstructive ; ciroza biliară primitivă ; hipotiroidie.

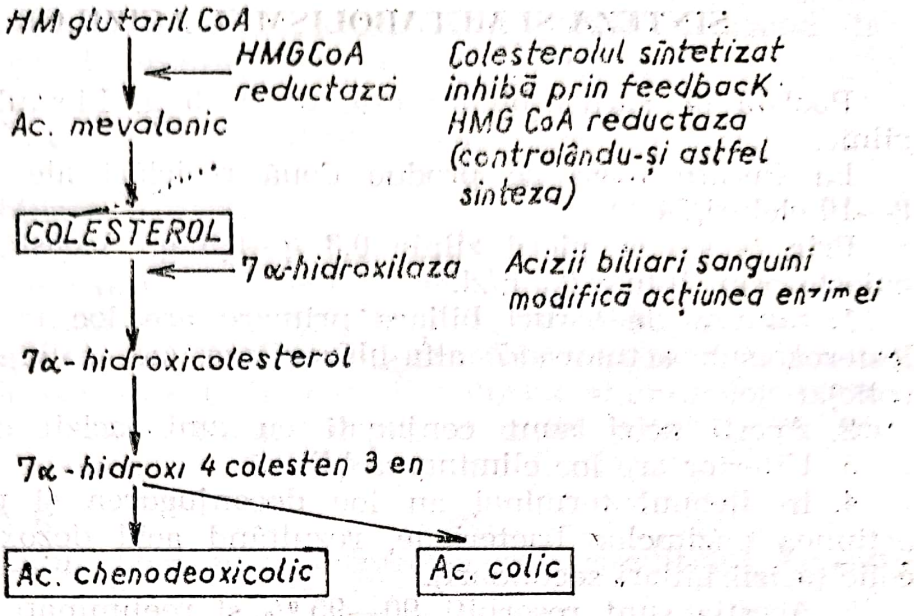


Fig. 13.

ACIZI BILIARI PRIMARI

Sinteza colesterolului are loc prin condensarea a două molecule de acetil-CoA, cu formarea de aceto-acetil-CoA ce se condensează cu o moleculă de CoA și apare, astfel, produsul hidroxi-metilglutaril-CoA. Asupra acestei substanțe va acționa enzima HMGCoA-reductaza, ducând la formarea de acid mevalonic, colesterol, acizi biliari (fig. 13).

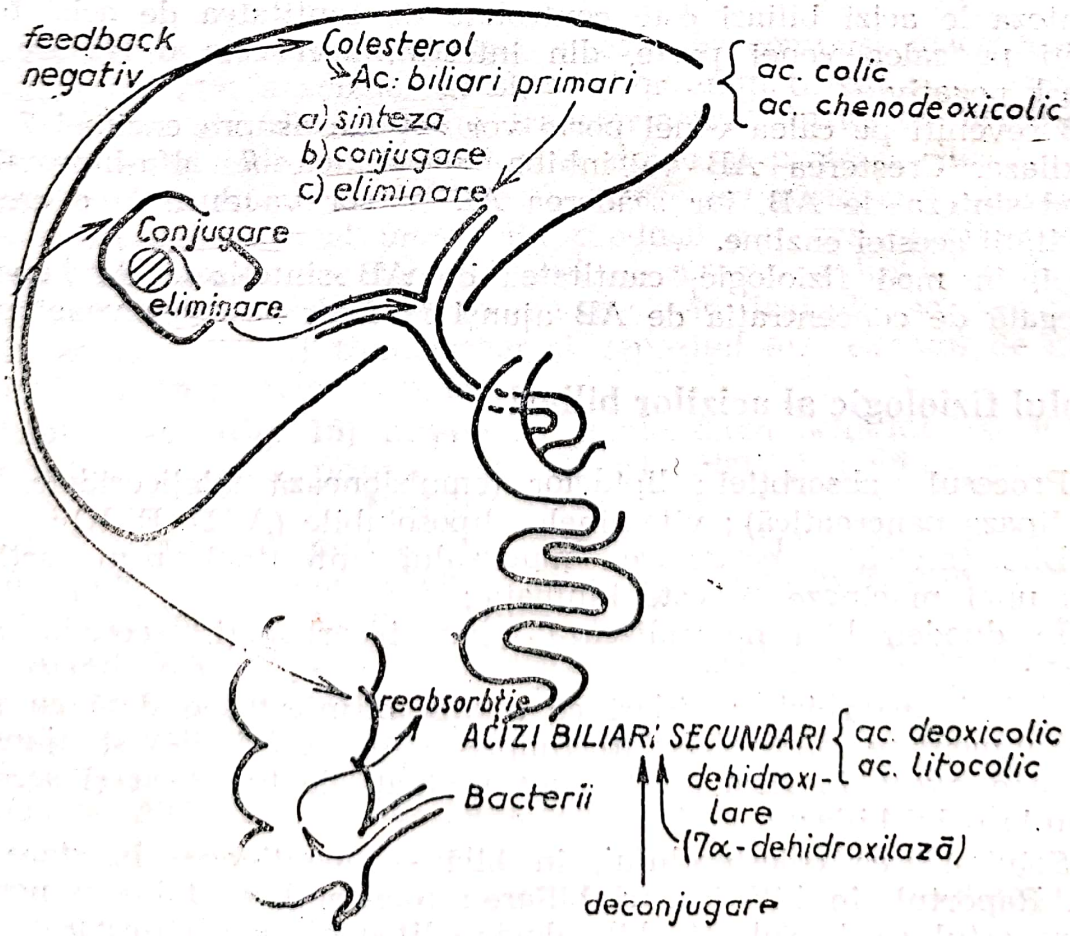


Fig. 14.

Scanned with OKEN Scanner

Pool-ul de săruri biliare este de 3—5 g. Ficatul excretă 20—30 g zilnic.

La fiecare masă se produc două reciclări ale pool-ului (în total 8—10 cicluri/24 h).

Prin fecale se pierd zilnic 0,3 g—0,5 g. Această cantitate se înlocuiește prin sinteză 0,5 g/zi.

1. Sinteza de săruri biliare primare are loc în *hepatocit,* din colesterol, sub acțiunea 7 alfa-hidroxilază (ac. colic și ac. chenodeoxicolic).
2. Acești acizi sunt conjugați cu aminoacizii glicocol și taurina.
3. Ulterior are loc eliminarea biliară.
4. În ileonul terminal au loc deconjugarea și dehidroxilarea sub acțiunea enzimelor bacteriene, rezultând acid dezoxicolic și acid litocolic (acizii biliari secundari).
5. Aceștia sunt resorbiți 90—95 % și reeliminați prin bilă după ce, în hepatocit, sunt conjugați (ciclul enterohepatobiliar).

De aceea, bila conține, alături de acizi biliari primari, și o cantitate mică de acizi biliari secundari.

Cantitatea de 5—10 % ce nu se reabsoarbe, se va elimina în colon unde, sub acțiunea germenilor anaerobi, se produce deconjugarea și apar acizii biliari secundari (ac. litocolic și ac. deoxicolic). Ac. litocolic se reabsoarbe în proporție de 20 % și se recirculă spre hepatocit (80 % se elimină prin fecale), iar ac. deoxicolic se reabsoarbe în proporție de 25—50 % (80—50 % se elimină prin fecale).

Sinteza le acizi biliari este controlată de cantitatea de acizi biliari reveniți pe calea venei porte, din intestin, deci este o reglare prin feedback negativ.

AB reveniți pe calea venei porte vor acționa asupra enzimei 7 alfa-hidroxilaza. Creșterea AB va inhiba activitatea 7 alfa-hidroxilazei, scăzând sinteza de AB, iar scăderea AB în ser va duce la o creștere a activității acestei enzime.

Deci, în mod fiziologic, cantitatea de AB sintetizată de hepatocit este legată de concentrația de AB ajunși în ficat pe calea venei porte.

Rolul fiziologic al acizilor biliari

1. Procesul absorbției : lipidelor (emulsionează trigliceridele, activează lipaza pancreatică) ; vitaminelor liposolubile (A, D, E, K) ;
2. Bila împiedică coagularea mucusului intestinal prin acțiunea asupra unei mucinaze ce este inhibată ;
3. În duoden bila neutralizează, prin bicarbonați, secreția acidă gastrică ;
4. Majoritatea acizilor biliari ce ajung în intestin o dată cu principiile alimentare sunt absorbiți (împreună cu grăsimile) și ajung pe calea venei porte în ficat, unde sunt preluați de hepatocit și secretați din nou la polul biliar.
5. Solubilizarea colesterolului, în bilă — menținerea în stare micelară. Raportul, în bilă, săruri biliare : colesterol = 1,5 este normal. Dacă raportul scade sub 10, bila devine litogenă, adică dispare starea micelară și colesterolul precipită ;

Scanned with OKEN Scanner

6. Sinteza colesterolului : AB inhibă beta-hidroxi, beta-metilglutaril-CoA-reductaza și astfel inhibă sinteza colesterolului în mod direct și indirect, crescând absorbția colesterolului intestinal.

Modificări AB în diverse afecțiuni

Afecțiuni hepatobiliare

— Scăderea pool-ului prin scăderea sintezei.

— Distribuția pool-ului și în shunturile portosistemice. În mod normal, pool-ul AB este limitat la circuitul enterohepatobiliar, adică ficat-bilă-intestin-vena portă-ficat. În ciroză, datorită shunturilor portosistemice, există și al doilea compartiment și astfel concentrația acizilor biliari este de aproximativ 3,4 μg % ml.

Afecțiuni intestinale

— *Rezecția ileonului terminal* — întreruperea circuitului hepatobiliar.

— *Staza intestinală cu proliferare de germeni* → deconjugare masivă de SB.

— *Administrarea medicație*. Colestiramina, fenilbarbitalul, neomicina, scad absorbția intestinală.

ROL ENERGETIC ȘI ÎN METABOLISMELE INTERMEDIARE

Ciclul Krebs eliberează energia stocată în compuși macroergici și, prin utilizarea atât a acizilor grași, acizilor aminați, cât și a produșilor de metabolism glucidic, permite transformarea glucidelor în lipide, a proteinelor în glucide, a glucidelor în lipide și proteine etc.

Acest proces este o modalitate de a acoperi niște carențe generate de un aport defectuos al unora din produșii nutritivi specifici (ex. în malabsorbția lipidică are loc procesul de sinteză a lipidelor din glucide). Totodată, dacă există un aport excesiv în ficat (din ser sau sângele portal), acesta poate fi transformat și depozitat (ex. excesul de glucide se transformă în proteine și lipide).

Ciclul Krebs (fig. 15) începe cu condensarea acidului oxalacetic și a acetil-CoA. Acidul piruvic este decarboxilat și dehidrogenat, obținându-se acetil-CoA + NADH + H^+ + CO_2.

1) Dar acetil-CoA provine nu numai din degradarea glucidelor, ci și din lipide și proteine. Ciclul Krebs reprezintă calea finală de metabolizare (oxidare) a aminoacizilor, AGL, glucozei.

2) Acetil-CoA se poate transforma în glucide, lipide și proteine.

Pe de altă parte, ciclul Krebs furnizează 1 moleculă ATP cât și 3 molecule de CO_2 și 5 perechi de atomi de H. Aceste 5 perechi de atomi de H sunt cedate lanțului de transporturi de H și electroni, cu formare în final de ATP. Deci, chiar dacă ciclul Krebs nu reprezintă un donator motor de energie, el este un generator continuu de NADH care se reoxidează cu producere de energie în lanțul transportatorilor de H și electroni.

Scanned with OKEN Scanner

Alte roluri : ciclul Krebs contribuie la formarea sintezei unor compuși : acetil-CoA → corpi cetonici ; ac. citric → ACL ; din ac. alfa cetoglutaric → ac. glutamic → glutamină ; din succinil-CoA → porfobilinogen → hem.

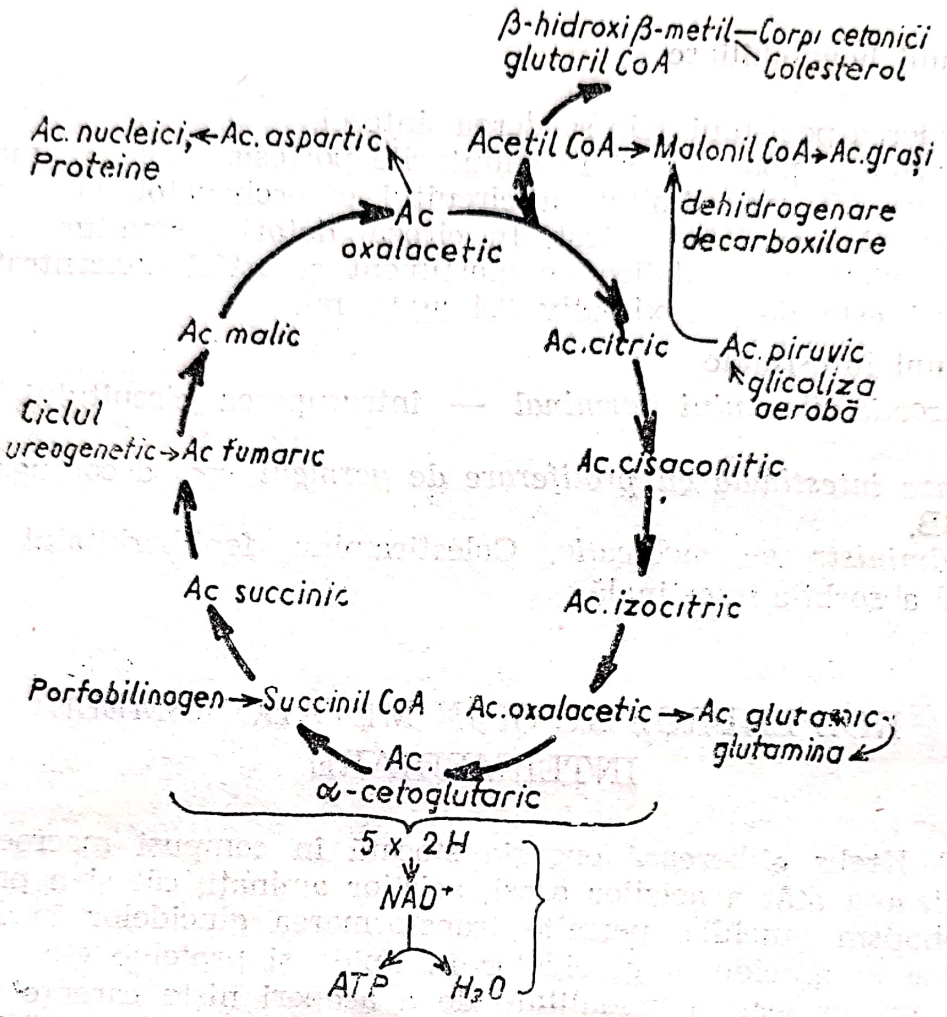


Fig. 15. Reacții energoformatoare (ciclul Krebs și implicațiile sale).

METABOLISMUL GLUCIDELOR

Metabolismul glucidelor în ficat este complex, ficatul fiind cel mai important viscer ce intervine în menținerea glicemiei. În ficat se produc atât glicogenogeneza (sinteza glicogenului din glucoză), cât și glicogenoliza (eliberarea glucozei din glicogen).

Glucogeneza hepatică (sinteza glucozei din aminoacizi) se desfășoară numai atunci când conținutul în glucoză al sângelui scade sub normal (inaniție, efort fizic excesiv).

În afecțiunile hepatice s-au descris alterări ale glicoreglării. Astfel există o tendință de hiperglicemie, care se poate transforma în veritabil diabet zaharat, în cirozele hepatice.

În comele hepatice sau insuficiențele hepatice severe există o tendință la hipoglicemie. Aceleași valori scăzute ale glicemiei se întâlnesc în cancerul hepatic primitiv.

Scanned with OKEN Scanner

Glicogeneza este procesul de depozitare a excesului de glucoză (prin sinteză), iar glicogenoliza este procesul de eliberare rapidă a glucozei prin scindarea glicogenului hepatic (fig. 16).

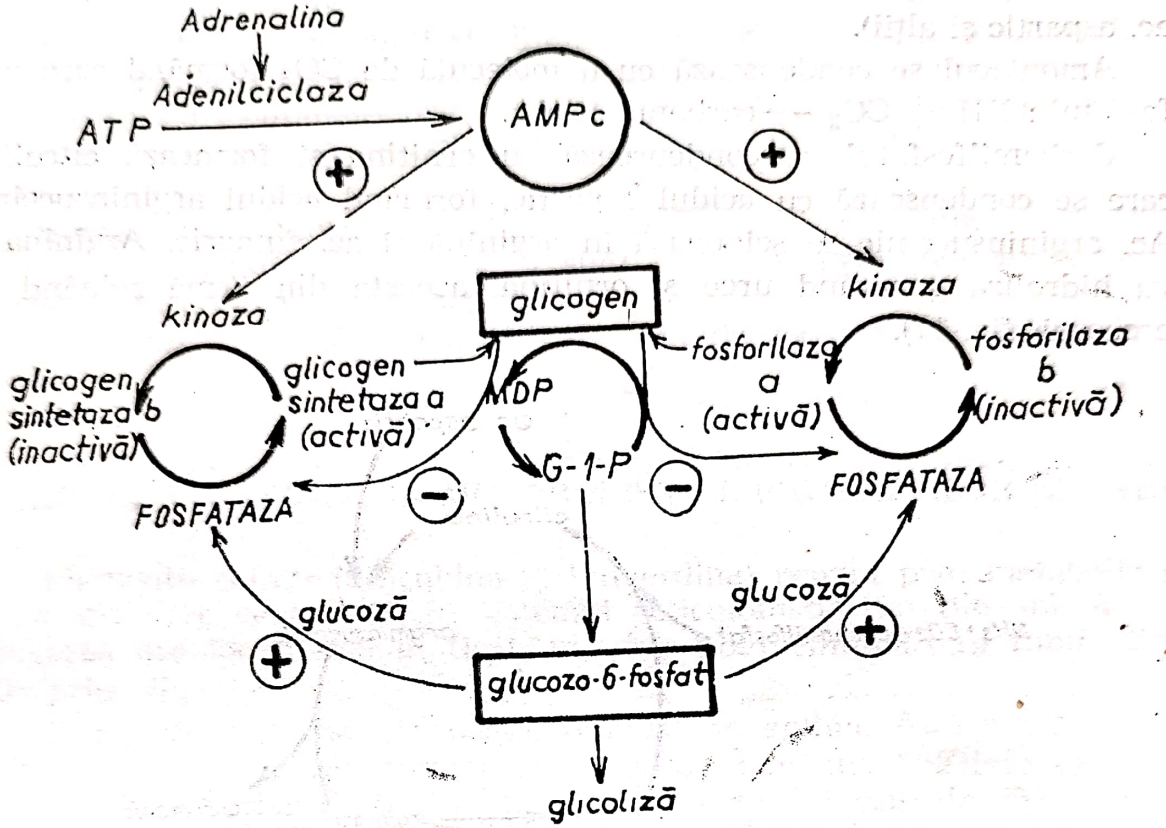


Fig. 16.

Adrenalina activează adenilciclaza, adică enzima ce produce sinteza de ciclic AMP ; cAMP determină activarea catabolismului glicogenului și inhibarea anabolismului glicogenului, precum și activarea celor două kinaze care produc favorizarea formării : fosforilazei *a* ; glicogensintezei *b*.

Creșterea concentrației de glicogen inactivează fosfatazele celor două sisteme și aceasta conduce la o deplasare a echilibrelor spre forma activă a fosforilazei *(a)* și spre forma inactivă a glicogensintetazei *(b)*.

Concentrația crescută a glucozei induce exact fenomenele inverse.

METABOLISMUL PROTEINELOR

Are sediul în ficat, unde se produc :

1) dezaminarea aminoacizilor pentru a-i folosi în scop energetic prin conversia în lipide și glucide ;

2) sinteza tuturor proteinelor serice (cu excepția gammaglobulinelor — anticorpii ce sunt sintetizați în țesutul limfatic) ; zilnic se sintetizează 15—20 g proteine ;

3) ficatul sintetizează aminoacizii neesențiali din cetoacizi, prin transaminare ;

4) ficatul transformă proteinele în glucide și lipide ;

5) transformarea amoniacului în uree — veritabil proces de detoxifiere — sinteza ureei.

Amoniacul provine din dezaminarea unor aminoacizi (ac. glutamic, ac. aspartic și alții).

Amoniacul se condensează cu o moleculă de CO_2 formând carbamilfosfatul : $NH_3 + CO_2 \longrightarrow$ carbamil fosfat.

Carbamilfosfatul se condensează cu ornitina și formează citrulina, care se condensează cu acidul aspartic, formând acidul argininsuccinic. Ac. argininsuccinic se scindează în arginină și ac. fumaric. Arginina se va hidroliza generând uree și ornitină, aceasta din urmă reluând tot procesul (fig. 17).

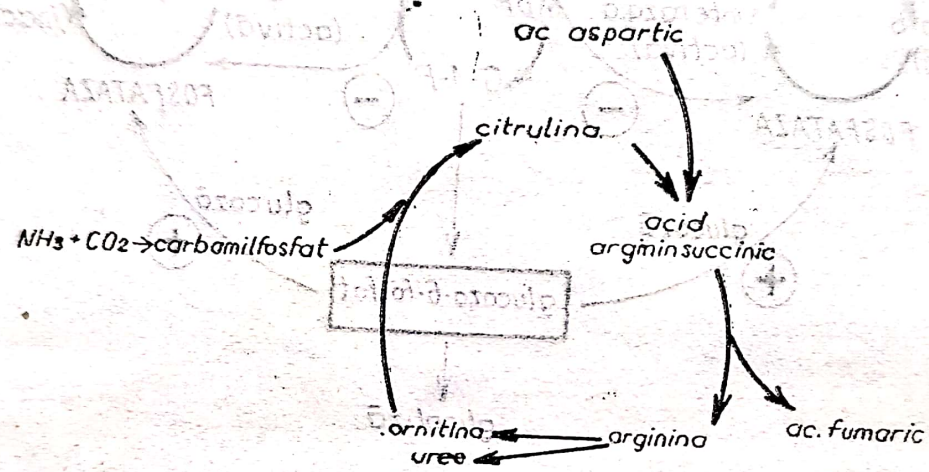


Fig. 17. Ciclul ureogenetic Krebs-Henseleit.

METABOLISMUL LIPIDIC

Metabolismul lipidic se desfășoară în toate țesuturile organismului. Specifice ficatului sunt :

1) oxidarea foarte rapidă a acizilor ce generează o mare cantitate de energie ;

2) sinteza colesterolului și a lipoproteinelor ;

3) sinteza de fosfolipide ;

4) sinteza de grăsimi din hidrocarbonate și proteine ce vor fi preluate de lipoproteine și transportate.

Colesterolul este transformat în săruri și excretat prin bilă. Restul de colesterol, ca și fosfolipidele sunt preluate de lipoproteine și transportate la țesuturi, unde vor fi utilizate pentru sinteza membranelor celulare.

Totodată, lipoproteinele vor prelua și grăsimile sintetizate și le vor transporta în țesutul adipos, unde sunt depozitate spre a fi ulterior utilizate.

Scanned with OKEN Scanner

ROL ÎN PROCESELE DE DETOXIFIERE

ROLUL FICATULUI ÎN METABOLIZAREA HORMONILOR

Glucocorticoizii (corticosterolul și cortizolul) sunt inactivați prin reducere și ulterior conjugați și eliminați prin rinichi, ca substanțe hidrosolubile. Estrogenii, testosteronul și progesteronul, hormonii tiroidieni, inactivați, sunt eliminați prin urină și prin bilă ; vor fi parțial resorbiți în intestin și, pe calea venei porte, vor reveni în ficat = ciclul enterohepatic.

Hormonii medulosuprarenali, noradrenalina și adrenalina, sunt inactivați, extrahepatic și în ficat și sunt eliminați prin bilă și, ajunși în intestin, au un ciclu enterohepatic.

Hormonii pancreatici și hipofizari sunt de asemenea inactivați în ficat.

ROLUL FICATULUI ÎN METABOLISMUL PIGMENȚILOR BILIARI

Pigmenții biliari (bilirubina și biliverdina) provin prin metabolizarea hemoglobinei, ce are loc în sistemul reticulohistiocitar din splină. Conjugarea are loc numai în ficat, ulterior fiind eliminați în tubul digestiv prin bilă.

Bilirubina provine din degradarea Hb în splină. Altă sursă este bilirubina de shunt (degradarea seriei roșii în măduvă). Zilnic se distrug 5,6—7,2 g Hb, iar producția de bilirubină zilnică este de 250—300 mg.

Molecula de Hb este desfăcută, prin acțiunea hemoxigenazei, în tetrapirol linear trecând prin etape intermediare (haptoglobină, Hb-methemoglobină și verdoglobină).

Se îndepărtează ulterior fierul și globina (se vor reutiliza), iar biliverdina ce rezultă va fi degradată până la bilirubină.

Catabolismul hemoglobinei începe cu îmbătrânirea și moartea hematiei în splină (fig. 18).

1. Hemoglobina este scindată în bilirubină, globină și fier în SRH din splină. Hemoglobina eliberată prin distrugerea hematiei este preluată de o proteină plasmatică denumită haptoglobulină, formând un complex în care Fe este oxidat la forma trivalentă și apare astfel methemoglobina, forma obligatorie ce poate fi degradată.

$$\text{Eritrocit distrus} \longrightarrow \underset{\text{eliberată}}{\text{Hb}} + \text{haptoglobină} \xrightarrow[\text{plasmă}]{} \text{Hb haptoglobină} \longrightarrow Fe^{2+} + Fe^{3+}$$

$$\text{methemoglobină} \longrightarrow \text{verdoglobină} \xrightarrow{\nearrow \text{globină}\ \searrow Fe^{3+}} \text{bilirubină.}$$

2. *Bilirubina* este insolubilă în apă și legată de albumina transportoare, cea care ajunge la nivelul ficatului.

3. Hepatocitul preia bilirubina și o combină cu acidul glucuronic, formând astfel bilirubina indirectă, ce este solubilă în apă.

Scanned with OKEN Scanner

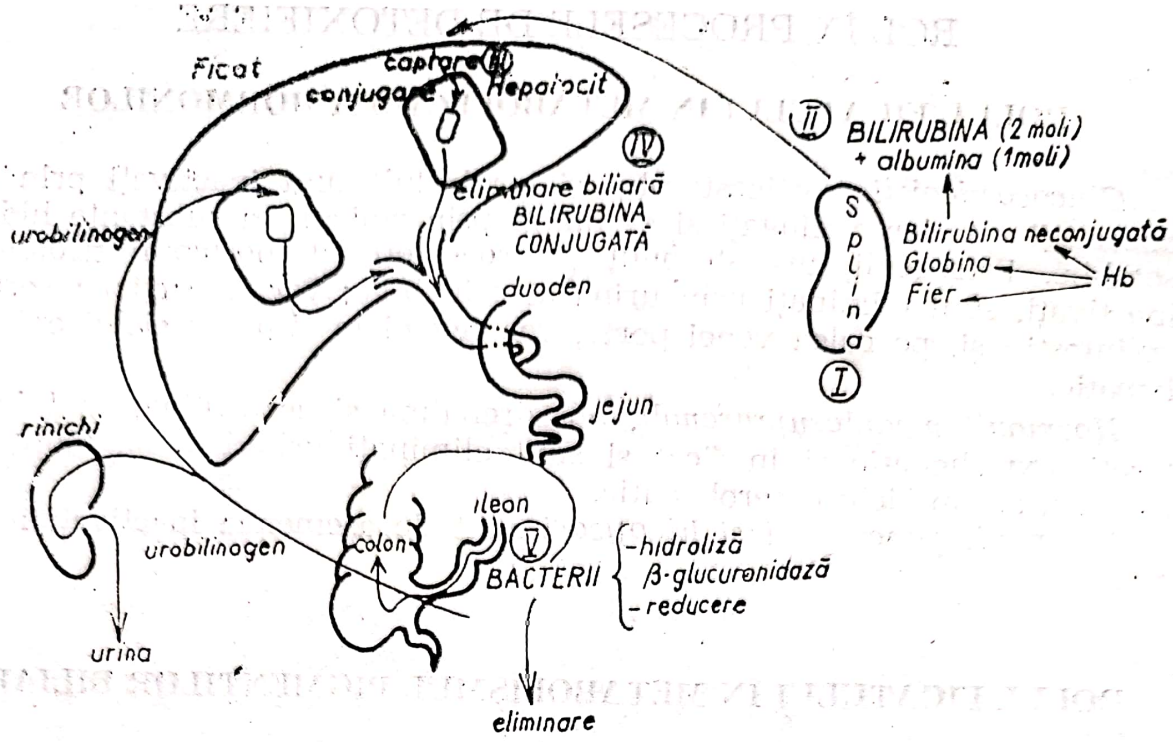


Fig. 18.

Enzima uridindifosfatoglucuroniltransferaza este cea care efectuează conjugarea.

4. Astfel apare bilirubina conjugată care se elimină prin bilă și este solubilă în apă, dar nu poate fi absorbită în intestin deoarece molecula este foarte mare. De aceea rămâne în lumen și ajunge în ileon și colon.

5. În intestin (ileon și colon), beta-glucuronidaza bacteriană hidrolizează molecula. Bilirubina ce rezultă suferă un proces de reducere din care va rezulta urobilinogenul, ce se eliberează în materiile fecale.

6. O cantitate mică din urobilinogen se absoarbe în ileon, este transportat legat de albumina plasmatică și parțial se elimină renal, partial este preluat de hepatocit și reeliminat prin bilă.

În condițiile unei insuficiențe hepatice, cantitatea de urobilinogen preluată de hepatocit este foarte mică, iar cantitatea ce se elimină prin urină crește foarte mult.

Prin funcția de detoxifiere, ficatul intervine în captarea, metabolizarea și eliminarea diverselor substanțe, atât proprii (ex. hormoni, amine), cât și străine organismului (ex. medicație).

Reacțiile sunt desfășurate în etape: etapa I cuprinde oxidări, reduceri și hidrolize; etapa a II-a cuprinde conjugările (glucuronocon-jugarea, sulfonoconjugarea, dar și conjugarea cu aminoacizi), metilările.

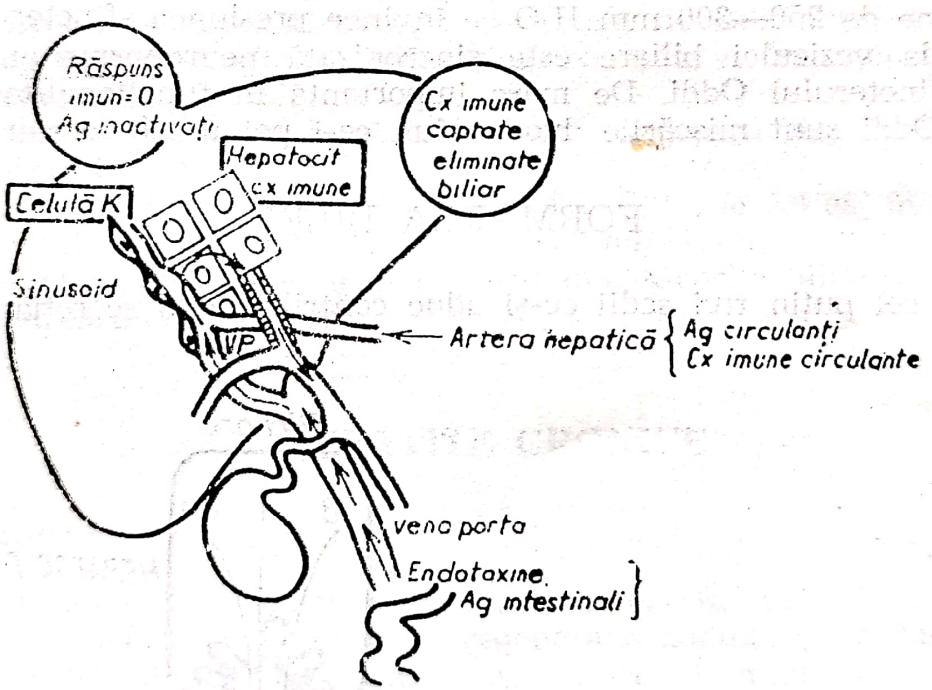
ROLUL FICATULUI ÎN IMUNITATE

Celulele Kupffer, macrofagele hepatice, au propietatea aparte de a fagocita antigenii, pe care îl inactivează fără a declanșa etapele ulterioare, cunoscute, ale răspunsului imun. Acest lucru este valabil numai

pentru antigenii ce vin pe calea venei porte și pentru endotoxine. În acest fel, celulele *K* expuse constant la *Ag* asigură o protecție și toleranță, totodată față de flora intestinală comensuală.

Hepatocitul participă activ la secreția componentei *S (CS)* ce este în principal elaborată de enterocite și care va uni componentele IgA secretate de enterocit.

Atât celulele Kupffer cât și hepatocitul își păstrează proprietățile imune ale epiteliului digestiv și intervin în epurarea complexelor imune. Acestea sunt legate rapid de membrana celulară, sunt analizate și desfăcute în componente. Comparativ cu activitatea celulelor Kupffer, activitatea hepatocitelor este de 4 ori mai mică dar, deoarece celulele *K* totalizează o masă mai mică, apare firesc că 40 % din antigenele captate vor fi epurate de hepatocite. Hepatocitele și celulele *K* pot fi blocate prin captarea complexelor imune, dar le și transferă în bilă. Aceasta constituie și calea de eliminare. Procesul are rol foarte important în imunitate (fig. 19).



Celula K inactivează Ag sistemici și portali → blocajul răspunsului imun și autoimun

Hepatocitul captează cx imune → eliminare biliară

Fig. 19. Funcția imună a ficatului.

Secreția și reciclarea Ig

Hepatocitul este „o pompă" ce scoate Ig din aer și o combină cu componenta secretorie, eliminând apoi complexul dimer prin bilă. Se pare că ficatul doar completează cuplarea IgA cu *CS* deoarece, în principal, acest proces are loc în enterocite și epiteliul biliar.

Scanned with OKEN Scanner

FUNCȚIA DE SECREȚIE

Se referă în principal la secreția bilei, prin care ficatul poate fi definit ca „cea mai mare glandă anexă" a tubului digestiv.

Secreția bilei are loc în hepatocit și este un proces continuu. Se secretă 800—1000 ml în 24 ore.

Bila conține : săruri biliare ; pigmenți biliari, colesterol și lecitină ; substanțe organice, Na, K, Cl, fosfați, bicarbonați ; fosfataza alcalină este singura enzimă conținută în bilă și eliminată pe această cale.

Bila hepatică are *p*H 8—8,6, deci este izotonă cu plasma.

În vezicula biliară se produce procesul de concentrare prin reabsorbția apei, volumul reducându-se de 8—10 ori. Se adaugă și o modificare a *p*H ce devine alcalin (7—7,6).

Secreția biliară se face în ritm de 23 ml/oră în cursul zilei și 15 ml/oră în timpul nopții.

Eliberarea în duoden are loc ritmic, în perioadele de digestie. În perioada interdigestivă, când presiunea în canalele hepatice atinge valoarea de 50—70 mm H_2O, bila intră prin canalul cistic în colecist, ce se umple. În timpul digestiei, prin contracția veziculei biliare, se creează o presiune de 250—300 mm H_2O ce învinge presiunea sfincterului Oddi. Contracția veziculei biliare este sincronizată neurohormonal cu relaxarea sfincterului Oddi. De mare importanță în funcționalitatea sfincterului Oddi sunt mișcările duodenului, ce-l pot deschide sau închide.

FORMAREA BILEI

Sunt cel puțin trei sedii ce-și aduc contribuția la secreția bilei (fig. 20).

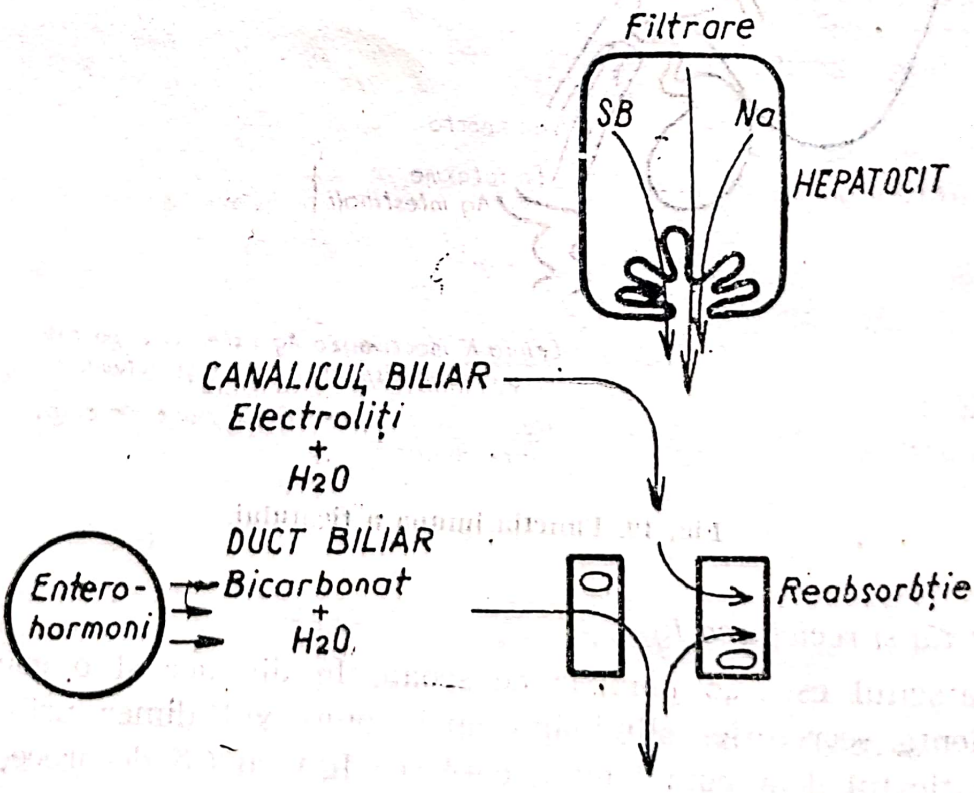


Fig. 20.

Hepatocitul

Flux bilidependent (SB)

Secreția activă de acizi biliari exercită o activitate osmotică proprie, astfel încât fluxul dependent de acizi biliari este de 50% din fluxul canalicular. Colereza osmotică produsă induce secreția lecitinei, a colesterolului și a fosfatazei alcaline.

Flux dependent de Na

Se realizează datorită transportului activ de Na prin membrana canaliculară, mediat de ATP-ază. Astfel, după Cook, la nivelul hepatocitului au loc mai ales procese de secreție — filtrare.

Fracție filtrată

Filtrarea la nivelul sinusoidului se produce la o presiune de 20—30 cm H_2O.

Canaliculul biliar în care se secretă H_2O și electroliți.

Celula ductului biliar în care se secretă H_2O și $NaHCO_3$ și unde au loc concomitent și procese de reabsorbție.

De reținut :

1) La nivelul celulei ductului biliar interlobular, alături de procesul de secreție de bicarbonat și H_2O intervine o reabsorbție ;

2) Secreția la acest nivel este controlată de substanțe neurohormonale, ceea ce face ca fluxul biliar să fie adaptat necesităților fiziologice ale digestiei.

În colecist — proces de absorbție : activă pentru Na, Cl, HCO_3 ; pasivă pentru K.

Volumul bilei hepatice se reduce cu 85—90%, astfel că, în final, cantitatea de bilă din colecist este de 100—150 ml/24 ore.

Substanțele insolubile în apă, bilirubina, sărurile biliare, colesterolul se concentrează de 8—10 ori.

HEPATITE CRONICE

Definiție

Hepatitele cronice sunt afecțiuni caracterizate prin inflamație cronică nespecifică a ficatului, fără regenerare nodulară, produsă de factori etiologici diverși, cu manifestări clinice și imunologice variate și care durează cel puțin 1 an.

Filiația acestei inflamații cronice din leziunile acute (virale, toxice etc.) ca și mecanismele cronicizării constituie subiectul unor controverse și ipoteze. Majoritatea teoriilor admit că hepatitele post-virale cronice se dezvoltă „în continuarea" unei hepatite acute virale.

FACTORI ETIOLOGICI

Pentru hepatitele de alte etiologii sunt încă multe păreri divergente asupra intervalului de timp necesar pentru ca leziunile să devină cronice.

Clasificările etiologice mai vechi conțin foarte mulți factori implicați. Astăzi, majoritatea autorilor admit cinci categorii de factori etiologici ce produc hepatite cronice :

Scanned with OKEN Scanner

1) Alcoolul
2) Virusurile B, C (non A, non B), E, δ
3) Medicația hepatotoxică
4) Boala Wilson (cuprul)
5) Hemocromatoze (fierul)

S-a demonstrat, pentru toți acești factori, potențialul de a genera inflamație cronică difuză.

Fiecare dintre acești factori poate produce leziuni necrotice și leziuni inflamatorii de tip cronic.

Pentru alcool, medicație și virusuri s-au deschis și leziuni acute care, persistând, se pot croniciza sau doar se supraadaugă inflamației cronice, în etapele de acutizare.

Factorii etiologici pot acționa individual sau asociat. Leziunile hepatocitelor produc, indiferent de factorul cauzal inițial, fenomene de autoimunizare secundară ce pot întreține și perpetua necrozele și inflamația.

NOUA TERMINOLOGIE A HEPATITELOR CRONICE

Noua terminologie a hepatitelor cronice a fost adoptată și susținută la Congresul de gastroenterologie de la Los Angeles 1994.

Termenul de hepatită cronică s-a conturat din 1950 cu periodice redefiniri funcție de criteriile selectate.

Se consideră hepatită cronică o afecțiune în care anomaliile clinice, biochimice și histologice persistă și evoluează mai mult de 6 luni, sau inflamația hepatică nu dispare în decursul a 6 luni.

Din 1968 criteriul histologic este cel utilizat și se adoptă termenii de hepatică cronică persistentă și hepatică cronică activă, ce au în comun inflamația cronică portală și periportală și se deosebesc prin prezența „piecemeal necrosis" și „bridging necrosis" în formele active. Descrierea inflamației cu caracter persistent sau agresiv desigur că sugerează și sensul evoluției, deci prognosticul.

Hepatita cronică lobulară descrisă ulterior definește leziunile focale localizate în interiorul lobului (sau periportal sau portal).

Pe măsura progresului tehnicilor de evidențiere a infecțiilor cu virusuri cu tropism hepatic s-a conturat criteriul etiologic, ce oferă și speranța unui tratament individualizat.

Studiul infecției cronice cu virus B a precizat că aspectele histologice descrise nu sunt entități distincte, ci faze (clișee) în evoluție. Definirea etiologică a hepatitelor cronice a modificat terminologia.

Grupul internațional de lucru (International Working Party on the Terminology of Chronic Hepatitis, Hepatic Allograft Rejection and Nodular Lesion of Liver) a interpretat termenul de hepatită cronică în sensul cel mai larg incluzând și boala Wilson, deficiența de α_1-antitripsină, ciroza biliară primitivă și colangita scleroasă primitivă.

Toate acestea pot avea caracteristici comune cu hepatita cronică și trebuie diferențiate de hepatitele virale și autoimune. Din punct de vedere practic aceste delimitări au valoare și obligă la selectarea terapiei.

Scanned with OKEN Scanner

Hepatita autoimună este caracterizată printr-o inflamație periportală și paraseptal, cu hipergammaglobulinemie, autoanticorpi tisulari și răspuns favorabil la imunosupresoare.

Din cadrul hepatitelor autoimune se exclud cele de etiologie virală, medicamentoasă și alcoolică.

Hepatita autoimună asociază și alte afecțiuni autoimune (colita ulceroasă, tiroidita, glomerulonefrita).

Se dezvoltă la femei tinere ce prezintă clinic simptomatologie polimorfă (icter, dureri abdominale, rash cutanat, oligomenoree, hepatosplenomegalie).

Există 3 subclase, funcție de autoanticorpii serici evidențiați :

Tip 1 cu :

— anticorpi antinucleari ;
— anticorpi antimușchi neted.

Tip 2 cu :

— anticorpi ce reacționează cu membrana anticorpilor hepatici și renali LMK_1 (Liver, Kidney). Se disting două subgrupe funcție de asocierea infecției cu virusul C.:
  — 2 a ce se dezvoltă la femei tinere ;
  — 2 b afectează de obicei adulții de sex masculin și coexistă cu infecția cu virus C.

Tip 3 cu anticorpi SLA (Soluble hepatic antigen).

Hepatita cronică cu virus B

Este o inflamație cronică produsă de virusul *B* ce persistă mai mult de 6 luni, cu potențial evolutiv spre ciroză hepatică.

Markerul diagnostic este *Ag*HbS în ser.

În perioada de replicare virală apare și *Ag*Hbe în ser, concomitent cu creșterea transaminazelor, semnificând reactivarea bolii. Concomitent cu stabilizarea procesului inflamator, *Ag*Hbe dispare ; apar anticorpii AntiHbe (seroconversie naturală sau în cursul tratamentului cu interferon).

*Ag*HbS poate persista sau dispărea (seroconversie prin apariția *Ac* antiHbS).

Absența *Ag*HbS în ser nu înseamnă totdeauna dispariția infecției cu virus *B*.

*Ag*HbS poate fi prezent în cantități foarte mici în ser, decelabile numai prin teste speciale : reacția PCR (polimerase chain reaction).

*Ag*HbS poate fi detectat în ficat (în hepatocite) prin tehnici imunohistochimice (cu orceină sau albastru Victoria — tehnica Shikada). Dacă nu se asociază inflamație, prezența *Ag*HbS semnifică starea de purtător *Ag*HbS, care poate fi și el detectat în hepatocit prin tehnici imunohistochimice.

Reapariția *Ag*HbS în ser, ca și *Ag*Hbe, poate semnifica reluarea replicării virale în condiții ce produc o imunodeficiență a gazdei.

Virusul *B* se poate replica foarte lent fără ca *Ag*HbS și *Ag*Hbe să reapară în ser, clinica fiind cea a unei hepatite persistente, histologic hepatită lobulară, biologic creștere moderată a transaminazelor, dar cu evoluție în ani spre ciroză hepatică. Uneori prezența anticorpilor AntiHb core semnalează acest proces.

Virusul *B* se poate integra în genomul hepatocitului și produce dezvoltarea hepatocarcinomului, concomitent sau fără asocierea cirozei.

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, există 3 etape ale infecției cronice cu virus *B* (fig. 21).

Histologia hepatitei cronice cu virus *B* cuprinde aspecte variate : inflamația portală și periportală cu sau fără piecemeal și bridging necrosis, iar în cursul etapelor de reactivare aspectul de hepatită lobulară.

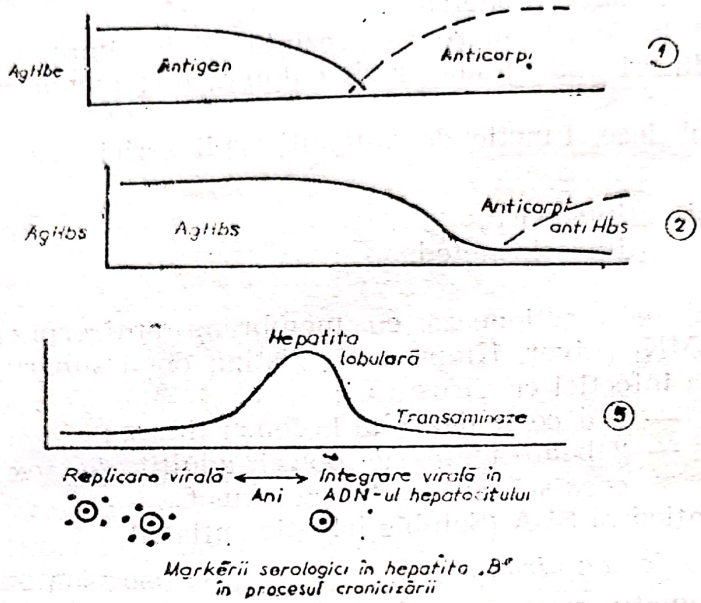


Fig. 21. Etape ale infecției cronice cu virus B.

Purtătorii de virus hepatitic *B* nu asociază inflamație hepatică.

Hepatita cronică cu virus D.

Se dezvoltă totdeauna în asociere cu virusul *B* în faza acută a infecției cu virus *B* (coinfecție), la purtătorii de virus *B* sau la cei cu hepatită cronică cu virus *B* (suprainfecție). Hepatita cu virus *D* ce survine la cei cu infecție cronică cu virus *B* poate evolua fie ca o formă fulminantă, fie ca o hepatită cronică cu virus *B* + *D* spre ciroză hepatică.

Coinfecția virusului D + B de obicei se vindecă.

Diagnosticul hepatitei cronice cu virus *D* se stabilește prin decelarea anticorpilor antivirus *D* asociat marker-ilor infecției cu virus, *B*.

Histologic, aspectele sunt cele ce caracterizează infecția cu virus *B*, cu mențiunea că inflamația lobulară este mai pregnantă. Virusul *D* poate fi decelat în hepatocite prin tehnici imunohistochimice.

Hepatita cronică cu virus C

Frecvent, clinic este asimptomatică sau simptomele sunt cele ale tuturor hepatitelor cronice de alte etiologii, cu particularitatea de a prezenta mai frecvent sindrom colestatic sau fenomene autoimune. Diagnosticul etiologic se face prin decelarea anticorpilor anti HVC în ser, completat cu teste de generația a II-a (de neutralizare și imunoblot).

Histologic există unele caracteristici : infiltratul limfocitar difuz se poate constitui în foliculi cu centru germinativ în vecinătatea ductelor biliare ; în peretele ductelor biliare există plasmocite și și limfocite — aspect de colangită nesupurativă.

Steatoza de tip macrovezicular este frecventă.

Infiltratul inflamator este situat periportal, dar celule inflamatorii se găsesc și în sinusoidele hepatice.

Există un grup de hepatite cronice ce nu pot fi clasificate ca autoimune sau virale, deoarece întrunesc caracteristici din ambele categorii, atât clinic, imunologic, cât și histologic. Infecția cu virus C și cea cu virus D pot să se asocieze hepatitelor autoimune.

Hepatitele medicamentoase

Mecanismul de producere este fie efectul toxic direct al medicației sau produșilor de metabolism, fie prin răspuns idiosincrazic.

Clinic, probele de laborator și histologia hepatitelor medicamentoase sunt greu de diferențiat de hepatitele virale sau autoimune.

Histologic, uneori aspectul de hepatită colestatică lobulară sugerează hepatita medicamentoasă, dar pretează și la confuzia cu hepatita virală acută.

Histologic se definește ca o inflamație cronică granulomatoasă distructivă, nesupurativă, a ductelor biliare interlobulare și septale, cu patogenie autoimună și evoluție spre ciroză hepatică.

Clinic evoluează ca o colestază cronică în etapele inițiale. Ulterior se constituie ciroza. Probele de laborator evidențiază icter colestatic, iar testele imunologice creșterea IgM și prezența anticorpilor antimitocondriali. Se asociază frecvent afecțiuni autoimune ; sunt prezente antigene de histocompatibilitate HLA, B 8, DR_3, DRw52 și DQw2.

Colangita scleroasă primitivă

Histologic este definită ca o inflamație nesupurativă progresivă fibronzată a ductelor biliare intra- și extrahepatice, ce este urmată de distrucția acestor ducte și, în final, de ciroza biliară. Boala este mai frecventă la bărbați între 25—45 ani ce asociază colită ulceroasă și evoluează ca un sindrom colestatic. Testele de laborator evidențiază creșterea fosfatazei alcaline și a bilirubinei, creșterea ceruloplasminei și a cuprului. Conținutul în cupru intrahepatic este crescut similar cu alte sindroame colestatice cronice.

Lipsesc anticorpii antimitocondriali ; acest element o diferențiază de ciroza biliară primitivă.

Diagnosticul se stabilește prin pancreatocolangiografie retrogradă sau colangiografia percutanată transhepatică ce evidențiază stricturi inelare ale canalelor biliare intra- și extrahepatice alterând cu zone dilatate.

Pe fragmentele de biopsie se observă inflamație periductală interesând ductele interlobular și septal ce evoluează cu obliterare și distrucție (ductopenie) și cu neoformare de ductule.

Se asociază fibroza septală periportală sau portoportală, cât și infiltrat inflamator.

Infiltrația evoluează în etape, în final constituindu-se ciroza biliară. Colangita scleroasă primitivă în fazele avansate nu poate fi deosebită de ciroza biliară primitivă.

Boala Wilson

Este o afecțiune hepatică datorată unei anomalii recesive genetice situată la nivelul cromozomului 13 ce alterează metabolismul cuprului și poate evolua ca o insuficiență hepatică fulminantă, hepatită cronică, ciroză hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Sunt asociate și alte simptome datorate depunerii tisulare a cuprului : tulburări neuropsihiatrice, inel Kayser-Fleischer.

Laboratorul clasic evidențiază sindrom citolitic și hipergammaglobulinemie, scăderea valorii serice a ceruloplasminei, creșterea eliminării urinare de cupru. Prin puncția-biopsie hepatică se constată creșterea cantității de cupru pe gram de țesut hepatic (250 micrograme / gram țesut hepatic). Histologic nu diferă de hepatitele cronice autoimune sau virale.

Deficiența de α1-antitripsină.

Clinic se prezintă ca o hepatită cronică sau ciroză hepatică ce asociază bronhopatie cronic obstructivă sau emfizem.

Boala hepatică evoluează ca o hepatită cronică și ciroză cu aspect histologic identic cu al hepatitelor autoimune sau virale. Caracteristică este prezența de globule eozinofilice PAS-pozitive ce rezistă la digestia cu diastaze și se acumulează în citoplasma hepatocitelor. Este o anomalie cu transmitere autosomal recesivă în metabolismul proteic, situată la nivelul cromozomului 14.

PATOGENIE

O definire completă a hepatitei cronice presupune cunoașterea factorilor etiologici, recunoașterea fenomenelor imune conexe (autoimunizare, hiperimunizare) și evidențierea factorilor ce induc episoadele de reactivare.

În explicarea *fenomenului de cronicizare* cât și *de evoluție* a hepatitelor cronice s-au invocat multe mecanisme.

PERSISTENȚA FACTORILOR ETIOLOGICI

Aceștia induc mereu noi necroze ale hepatocitelor, cu inflamație distructiv progresivă întreținând evoluția. Acesta a fost multă vreme considerat ca unic mecanism patogenic.

Practic, acest concept al persistenței factorilor etiologici are o aplicabilitate majoră, îndeosebi în hepatitele alcoolice și medicamentoase, în care deseori alăturarea noxelor poate fi însoțită de stabilizare. Pentru hepatitele virale a însemnat rațiunea introducerii tratamentelor antivirale. În b. Wilson și hemocromatoza primitivă, tratamentele specifice menținute timp cât mai îndelungat au dat rezultate bune în stăpânirea evoluției.

Persistența acestor factori (virusurile, fierul seric și cuprul seric crescute sau reluarea consumului de alcool, medicație hepatotoxică), izolați sau grupați, constituie mecanismul principal de întreținere a evoluției. Pentru fiecare din acești factori a fost demonstrat rolul direct în producerea necrozelor și a inflamației.

Recunoașterea acestor factori și înlăturarea lor este un gest de importanță majoră în terapia hepatitelor cronice.

Metodele și tehnicile noi ce au evidențiat markerii virali în ser au elucidat mecanismele de producere și vindecare a hepatitei acute virale ca și mecanismele cronicizării și evoluția hepatitelor cronice.

Scanned with OKEN Scanner

Hepatita virală acută se caracterizează printr-o fază prodromală, când cresc transaminazele și în ser se decelează *Ag*HbS și *Ag*Hbe. Virusul nu are efect citopatic dar, în faza activă a infecției, atât *Ag*Hbe cât și *Ag*Hbc sunt exprimate pe suprafața hepatocitului împreună cu antigenii de histocompatibilitate din clasa *MHC*-1.

Astfel, celulele infectate pot fi recunoscute de limfocitele *NK* și de limfocitele citotoxice *(CTC)*, ce produc hepatocitoliza.

Evenimentele imune serologice, ce caracterizează o hepatită virală acută autolimitată, decurg secvențial :

*Ag*Hbe dispare ; apar *Ac* antiHBC ;

— *Ac* anti HBC apar în etapa de boală acută și se pot menține toată viața ;

— *Ag* HbS dispare după aproximativ 4 luni ;

— *Ac* anti HBS apar după 1—2 luni de la dispariția Ag HbS. În acest interval liber, denumit fereastră imunologică, sunt prezenți *Ac* antiHbC (fig. 22).

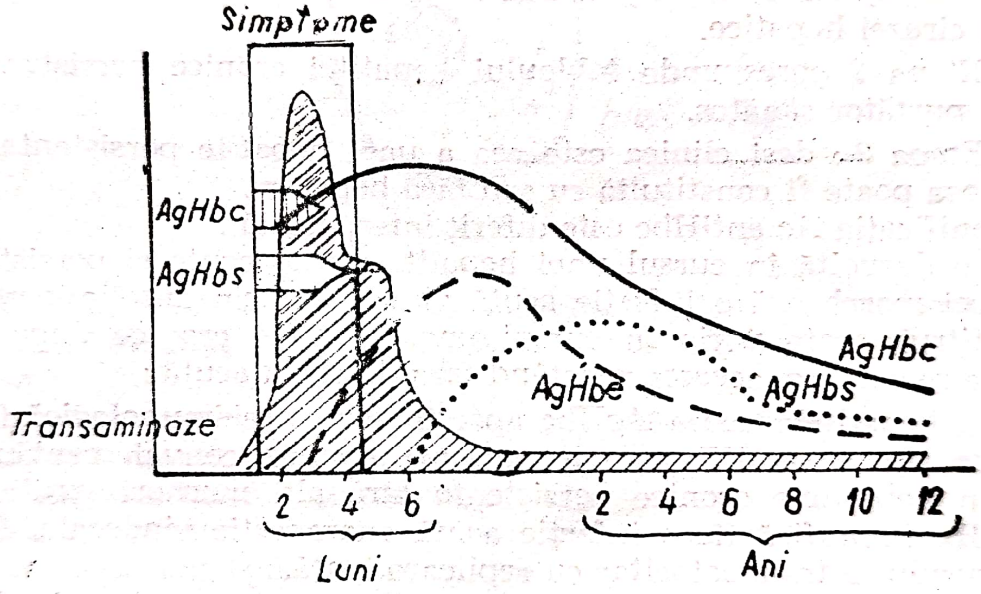


Fig. 22. Markerii serici în hepatita acută cu virus B.

În hepatita cronică există mai multe profiluri imune, ce pot fi considerate ca etape succesive în evoluția aceluiași caz.

1) Replicarea acută virală este semnalată de prezența *Ag*Hbe, cu consecință creșterea transaminazelor.

Când replicarea încetează (spontan sau secundar tratamentului), transaminazele cresc brusc pentru ca apoi să scadă concomitent cu apariția anticorpilor.

2) În următoarea etapă este prezent *Ag*HbS. Seroconversia poate apărea spontan : *Ag*HbS dispare, apar *Ac* antiHbS.

Seroconversia nu înseamnă totdeauna clearance viral :

a) Virusul poate să persiste în hepatocit fără a produce inflamație distructivă ; deci există stare de purtător sănătos (se decelează pe fragment hepatic, prin tehnici de imunohistochimie).

b) Virusul se poate replica foarte lent și ulterior integra în ADN-ul hepatocitului. În această situație apare histologic aspectul de hepatită lobulară, iar biologic oscilații ale cifrelor transaminazelor (vezi fig. 21).

Scanned with OKEN Scanner

3) Replicarea lentă a virusului produce evoluția spre ciroză hepatică ; concomitent cu evoluția cirozei sau independent de aceasta se dezvoltă, prin integrare în genomul celulei hepatice, neoplasmul hepatic.

De aceea, fără cercetarea histologiei hepatice și a antigenelor virale pe fragmentul de țesut hepatic, nu se poate considera infecția virală vindecată, chiar dacă în ser nu se mai decelează markerii virali. De altfel în unele din aceste cazuri, prin teste de excepție, se pot evidenția *Ag* pre S_1 și *Ag* pre S_2, ca și ADN — VHB, deci tot markerii pentru infecție virală. Dar aceste testări sunt laborioase și costisitoare și nu pot fi utilizate ca screening.

Persistența virusului în ficat poate explica reapariția *Ag*HbS și *Ag* Hbe în ser concomitent cu reactivarea biologică, de obicei când imunitatea gazdei declină.

Aceste date explică variabilitatea hepatitei cronice.

Merită de reținut aspectul clinic al acestor etape.

— Etapa 1 corespunde unei hepatite cronice active. Repetarea episoadelor de replicare virală poate produce necroze extinse cu dezvoltarea rapidă a cirozei hepatice.

— Etapa 2 corespunde tabloului hepatitei cronice persistente sau stării de purtător sănătos.

— Etapa 3 : deși clinica este cea a unei hepatite persistente, histologic ciroza poate fi constituită cu sau fără hepatom.

Semnificația *Ac* antiHbc este diferit interpretată :

— se dezvoltă în cursul unei hepatite virale acute și persistă toată viața, deci marchează o infecție acută vindecată prin autolimitare ;

— titrul poate varia în cursul unei hepatite cronice după fiecare episod de reactivare, aceasta repetând faza de boală acută ;

— în hepatitele acute *Ag*Hbc apar în fereastra imunologică (*Ag*HbS s-a negativat ; *Ac* antiHbS nu au apărut), deci în convalescență ;

— în hepatitele cronice persistente fără alți markeri virali în ser, *Ac anti*Hbc semnifică fie o infecție acută anamnestic vindecată, fie prezența virusului intrahepatocitar cu replicare lentă.

Tabelul următor prezintă profiluri tipice pentru variantele de evoluție a infecției cu virus *B*.

	Hepatita B virală acută			Purtător sănătos AgHbs	Hepatita B cronică persistentă		Hepatita B cronică agresivă
	la debut	faza acută	după vindecare		reactivare	stabilizare	
Ag Hbs	+	+	—	+	+	+	+
anti Hbs	—	—	+	—	—	—	—
Ag Hbe	—/+	—/+	—	—	—/+	—	+
anti Hbc	—/+	+	+	+	+	+	+
anti Hbe	—	—/+	+	+	—	+	—

Scanned with OKEN Scanner

AUTOIMUNIZAREA ȘI HIPERIMUNIZAREA

În urmă cu 20 ani s-au izolat autoantigenele specifice hepatice și s-a demonstrat experimental că acestea pot dezvolta o hepatită cronică agresivă. Aceste date au condus la dezvoltarea concepției potrivit căreia hepatita cronică este o boală autoimună.

În 1974, Meyer zun Büchenfeld descrie autoantigeni specifici bolii hepatice cronice LSL și LMA, cu care, experimental, se reproduce hepatita cronică agresivă.

În 1977, Rosenmund a descris *antigenul citoplasmic* F, iar în 1978, Karagasundaram a izolat „Alcoholic hialin *Ag*" (fig. 23).

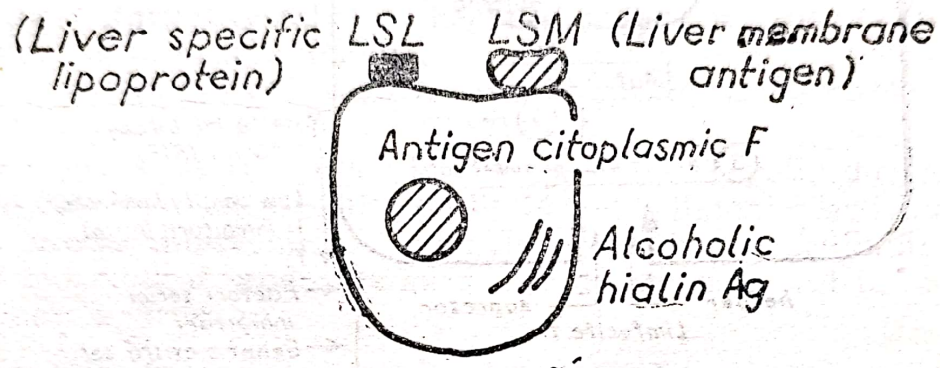


Fig. 23.

Izolarea acestor autoantigeni, cu potențial agresiv demonstrat în dezvoltarea și evoluția hepatitelor cronice, a elucidat multe din misterele hepatitelor.

S-a precizat astfel că autoantigenii pot apărea în orice tip de hepatită, indiferent de etiologie, dar fenomenele de autoimunizare sunt pasagere dacă aparatul imun al gazdei este integru.

Astfel, în hepatitele virale acute, autoimunizarea este bine cunoscută ca fenomen fiziologic dar tranzitoriu.

Lezarea hepatocitului va produce o „exprimare" a autoantigenelor cu diverse localizări în hepatocit. În cadrul procesului de anticorpogeneză se vor produce autoanticorpi.

Dacă gazda are un aparat imunitar cu o reactivitate normală, se vor sintetiza autoanticorpi într-o proporție adecvată autoantigenelor exprimate și, cu reacția *Ag — Ac*, seria evenimentelor se încheie. Astfel, răspunsul imun este rezultatul cooperării dintre limfocitele *B* și *T*. Răspunsul imun depinde de *funcția limfocitelor B cât și a limfocitelor T*.

Funcția limfocitelor *B*, sintetizatoare de *Ac* (și de autoanticorpi) este modelată de limfocitele *T* helper (augmentează sinteza) și *T* supresor (reprimă sinteza) (fig. 24).

Hepatitele cronice agresive sunt caracterizate prin următoarele anomalii :

— exces de limfocite *B* (populația este crescută numeric), în ser și în spațiile porte ;

— exces de autoanticorpi sintetizați de limfocitele *B* ;

— deficit al setului *T* supresor limfocitar. Aceasta pare a fi anomalia primară ce induce multiplicarea excesivă a limfocitelor *B* ca răspuns

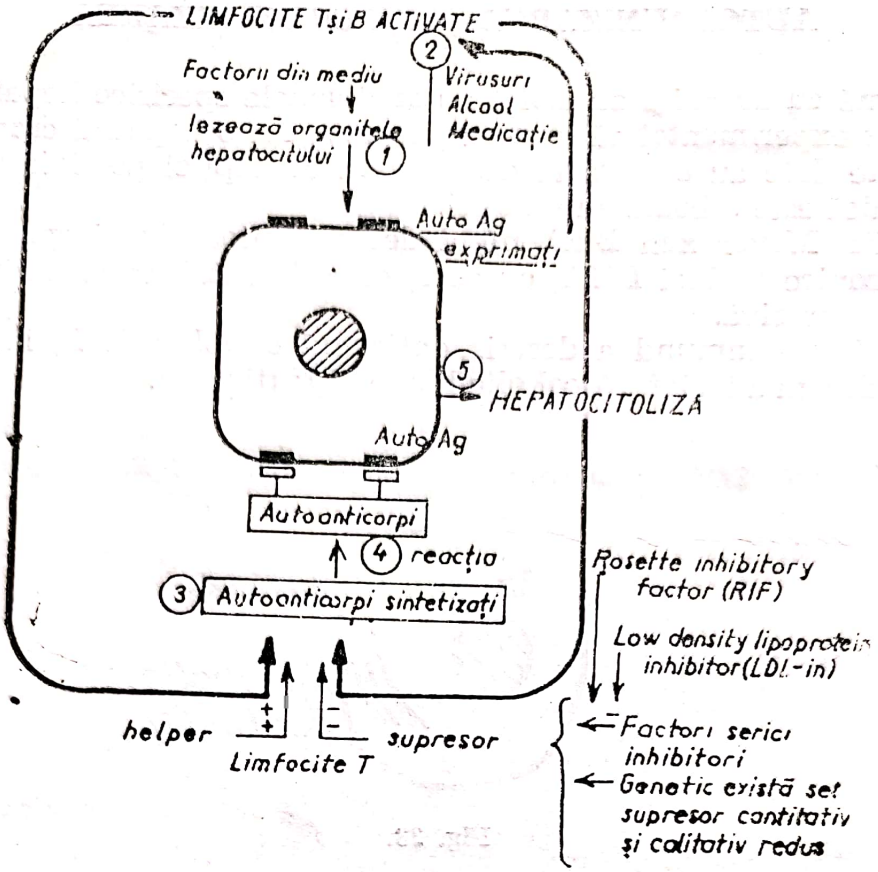


Fig. 24. Raportul între factorii de mediu, factorii genetici și aparatul imunitar, în patogenia hepatitei cronice (1—5 = faze în timp).

la stimulii antigenici, consecința fiind producerea excesivă de autoanticorpi. Aceștia pot avea rol patogen în întreținerea bolii hepatice.

Autoimunizarea este considerată *primară*, atunci când există deficit cantitativ sau calitativ interesând setul limfocitelor *T* supresor iar factorii ce produc leziunea primară a hepatocitului, cu apariția de autoantigeni, sunt necunoscuți. Antigenele de histocompatibilitate $HLABW_3$ și $HLAB_8$ se asociază cu deficitul limfocitelor *T supresoare*.

Autoimunizarea este considerată *secundară*, atunci când diverși antigeni exogeni cunoscuți intervin producând leziuni, cu o schimbare a antigenicității hepatocitului, cu apariția de autoantigeni. Autoantigenii stimulează aparatul imunitar normal al gazdei cu sinteza de autoanticorpi. Conflictul *Ag — Ac* perpetuează boala.

Pentru practician este foarte important să recunoască fenomenul autoimunizării secundare deoarece, odată depistat antigenul primar (ex. virusuri, alcool, medicație), prin înlăturarea acestuia, de cele mai multe ori lanțul reacțiilor autoimune poate fi întrerupt.

Virusul *C* este responsabil de dezvoltarea unor afecțiuni autoimune : poliarterita nodoasă, S. Gougerot-Sjögren, tiroidita autoimună Hashimoto și crioglobulinemia.

Virusul *C* produce o hepatită cronică autoimună cu autoanticorpi anti — LK M_1.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările de virusologie, decelarea markerilor virali în diversele forme de hepatită care în evoluție dezvoltă fenomene de autoimunizare sunt importante din punct de vedere practic. Tratamentul cu corticoizi sau imunosupresoare în aceste cazuri poate favoriza replicarea virală.

Deficitul de clearance al antigenului

Deficiențele sau anomaliile imune în hepatitele cronice sunt mult mai complexe. Astfel, în formele de hepatită cronică *Ag*HbS pozitivă se consideră că există un *deficit de clearance al antigenului* viral, așa explicându-se de ce acesta persistă chiar după episodul de hepatită virală acută.

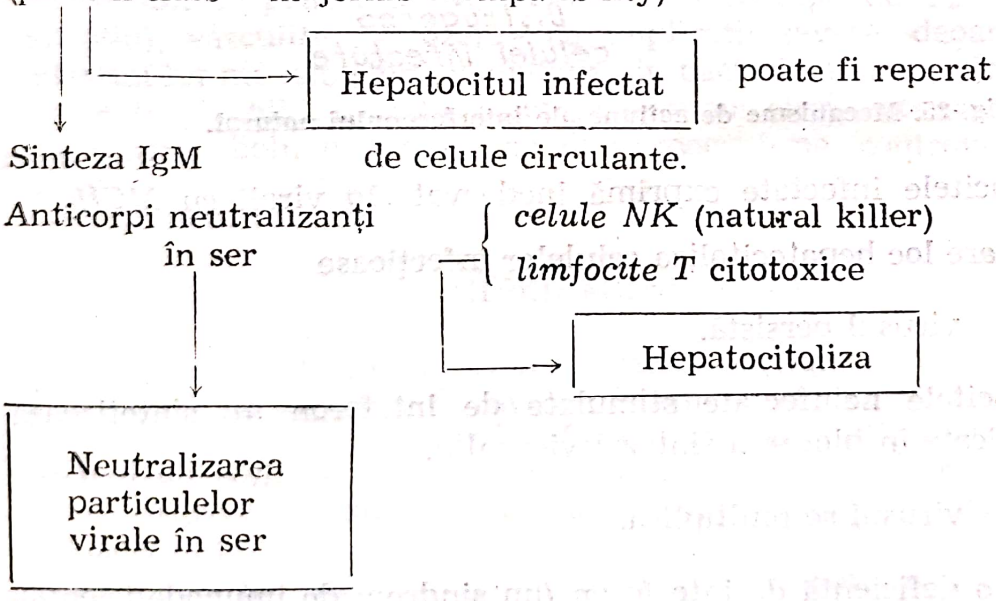
Formele *Ag*HbS pozitive de hepatite cronice se asociază cu prezența $HLABW_{17}$, iar formele autoimune, în care există deficit al setului limfocitelor *T* supresor, se corelează frecvent cu antigene de histocompatibilitate $HLABW_3$ și $HLAB_8$.

S-a demonstrat că virusul *B* nu are efect citopatic direct. Celulele infectate cu virus sunt distruse de limfocitele citotoxice activate specific, în acest proces intervenind și antigenele de histocompatibilitate MHC_1. Interferonul natural produs de gazdă are de asemenea rol în mecanismul de eliminare a virusului.

Mecanismele clearance virus în etapa acută

Virusul hepatic B nu este citopatic.

În faza acută a infecției cu virus *B*, fracțiile lui antigenice *(Age, Agc)* se exprimă pe suprafața hepatocitului (membrana) împreună cu *MHC_1* (protein class C majorhistocompatibility).



Interferonul natural acționează după mecanismele prezentate în figura 25.

Sunt opinii ce consideră că deficiențe calitative și cantitative ale limfocitelor citotoxice, scăderea sintezei interferonului și unele deficiențe de exprimare a antigenelor hepatocitare controlate de MHC, favorizează persistența virusului și, astfel, cronicizarea.

Scanned with OKEN Scanner

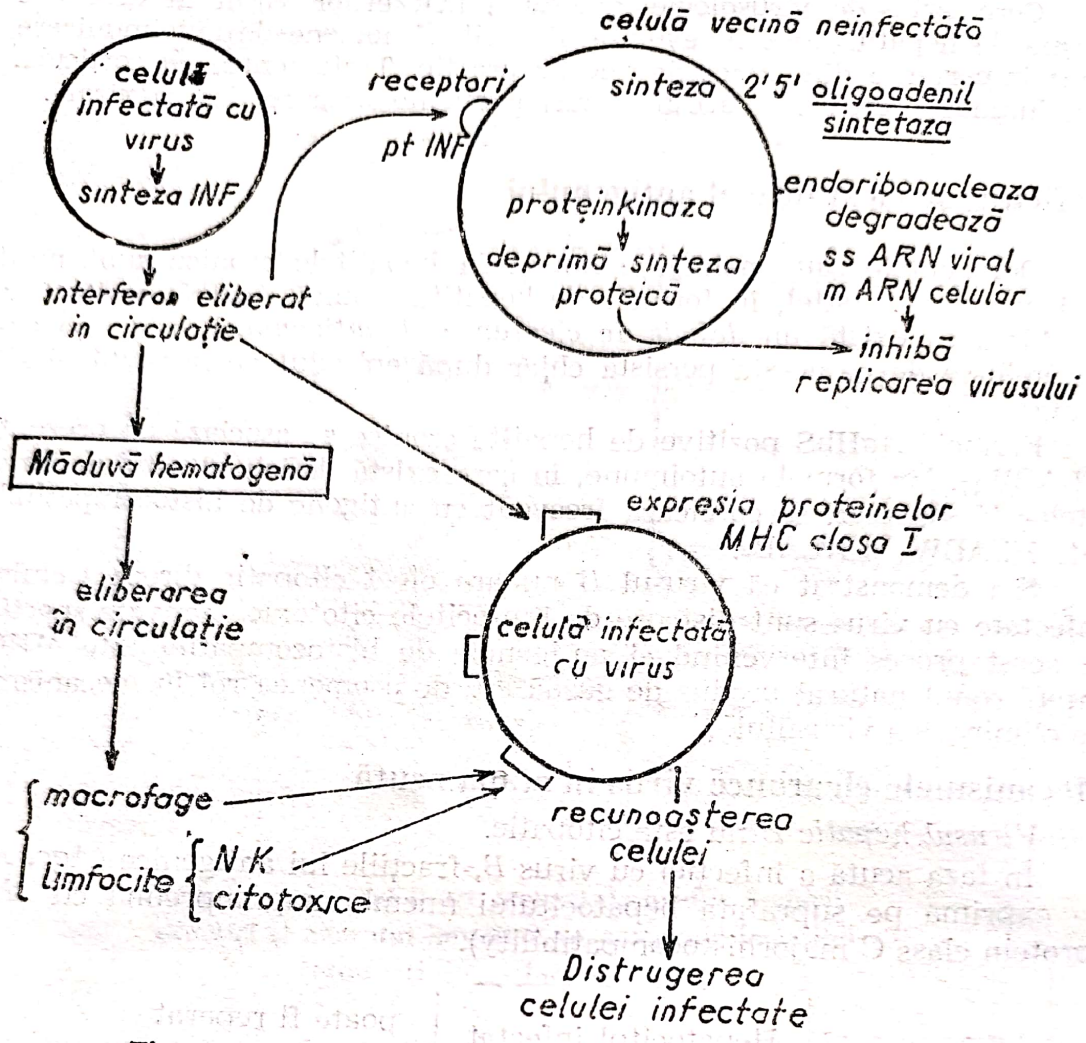


Fig. 25. Mecanisme de acțiune ale interferonului natural.

1. Hepatocitele infectate exprimă inadecvat *Ag* virali cu MCH_1

——→ *nu* are loc hepatocitoliza celulelor infecțioase

——→ virusul persistă.

2. Hepatocitele neinfectate stimulate de inteferon *nu* sintetizează enzimele implicate în blocarea sintezei virusului.

——→ virusul se multiplică.

3. Există o deficiență de interferon (un sindrom de imunodeficiență). globulinemia.

În acest moment al cunoașterii noastre despre etiopatogeneza hepatitelor cronice nu putem explica de ce un anumit tip de hepatită cronică se corelează cu un pattern de histocompatibilitate, dar cunoașterea formulei antigenelor de histocompatibilitate poate avea o oarecare valoare predictivă. Astfel, în formele HLA BW_{17}, probabil că *Ag* Hbs va persista ; formele $HLABW_3$ și $HLAB_8$ vor evolua cu autimunizare marcată.

Scanned with OKEN Scanner

Formarea de complexe imune circulante

Formarea complexelor imune circulante este consecința mai multor mecanisme :

1. Procesele de imunizare produc anticorpi care, cu autoantigenele, formează complexe imune circulante.

În procesul de autoimunizare din hepatitele cronice se sintetizează, pe lângă autoanticorpii ce se fixează la nivelul autoantigenelor hepatice, și anticorpii ce formează cu antigenele complexe imune circulante.

2. Complexele imune conțin *Ag* viral și anticorpi anti-*Ag* viral. Ex. : complexe imune *AgHbS* — Anticorpi AntiHbS ; complexe imune cu virusul *C* și anticorpi antivirus *C*.

Mecanismele ce explică formarea acestor complexe imune implică :

— persistența virusului pe de o parte ;

— sinteza unei cantități insuficiente de anticorpi antivirali (nu se produce seroconversia) pe de altă parte ;

— clearance deficitar al complexelor imune în sistemul monocito-macrofagic, inclusiv cel hepatic.

Complexele imune circulante sunt responsabile de o veritabilă patologie. Astfel :

a) complexele imune pătrund în circulația sistemică și afectează seroasele (artrite, pleurezii) sau organe ce au rol de „filtru" (rinichiul-glomerulonefrite) ;

b) sunt responsabile de apariția erupțiilor tegumentare ;

c) vasculite intrahepatice cu necroze secundare (?) ;

d) complexele imune se elimină biliar determinând apariția colangitelor cu sindrom colestatic (?) ;

e) uneori generează, în viscere cu circulație de tip „terminal" (ex. intestin), vasculite necrozante cu implicații severe, deoarece conținutul intestinului nu este steril (endotoxemii, bacteriemii sistemice).

Este posibil ca aceste complexe imune circulante să intervină și în perpetuarea bolii hepatice prin două mecanisme, controversate încă, „c" și „d".

HIPERIMUNIZAREA

Hiperimunizarea este tot o anomalie a răspunsului imun, ce constă într-o sinteză excesivă de autoanticorpi și/sau complexe imune circulante. Excesul acestora provine fie datorită unei stimulări susținute prin persistența *Ag*, deci un efect de clearance ce ține de imunitatea celulară, fie datorită deficienței limfocitelor *T* supresoare ce controlează sinteza autoanticorpilor.

În concluzie, atât autoimunizarea, cât și hiperimunizarea au ca substrat o deficiență imună.

FACTORI DE REACTIVARE

1) Reluarea consumului de alcool și *medicația hepatotoxică* produc :

— necroze hepatocitare și inflamație ;

— expresia autoantigenilor hepatocitari și sinteza de autoanticorpi.

Scanned with OKEN Scanner

2) Reluarea replicării virale dacă imunitatea gazdei scade (imunodeficiența pasageră).

Reluarea replicării virale, ca factor ce explică reactivarea hepatitelor cronice *Ag*HbS pozitive, este un mecanism ce a fost descifrat mai recent. Astfel s-a postulat o legătură între replicarea virusului HbS și activitatea bolii hepatice cronice.

Replicarea virală este probată prin decelarea :

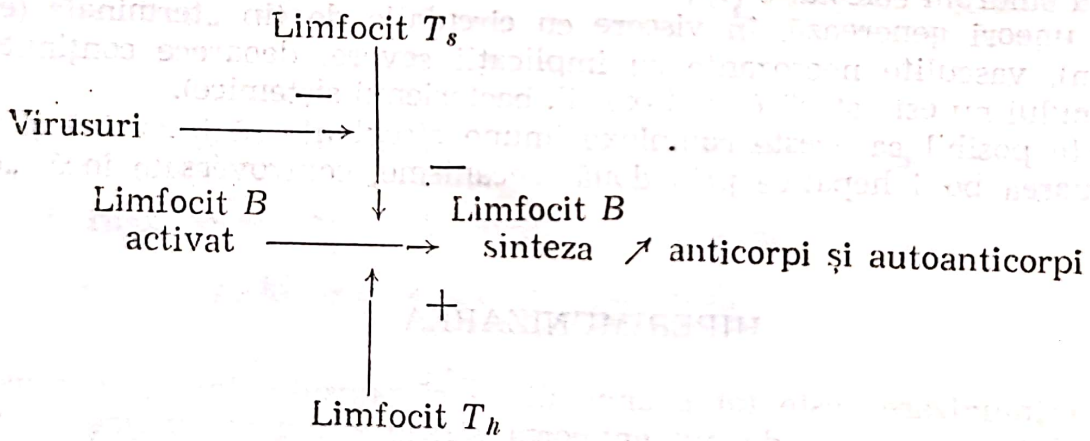
— În ser :
  — *Ag*HbS pozitiv ;
  — DNA polimeraza pozitivă ;
  — anticorpi antiHb core ;
— În hepatocit : *Ag*Hb core.

Reactivarea se produce în perioada unei imunodepresii tranzitorii :

— prin terapie cu prednison, citostatice ;
— infecții bacteriene severe ;
— infecții virale (zona zoster, herpes simplex) ;
— iradieri, ultraviolete.

Atunci apare replicarea virală intensă probată prin apariția markerilor, urmată de un răspuns imun excesiv, la alterarea hepatocitului cu degradarea hepatică progresivă. Astăzi se consideră că, în formele *Ag*HbS pozitive ale hepatitei cronice, reactivarea este o fază în istoria naturală a bolii.

3) Infecții virale ce acționează asupra aparatului imun al gazdei. Virusurile deprimă setul limfocitelor *T* supresoare și astfel, activitatea limfocitelor helper nemaifiind contracarată, acestea stimulează activarea limfocitelor *B* și anticorpogeneza, ca și autoanticorpogeneza, cu reapariția fenomenului de autoimunizare.



4) Infecții bacteriene cu germeni gram-negativi ce secretă endotoxină. Endotoxina are o serie de acțiuni, din care reținem :

— activarea nespecifică policlonală a limfocitelor *B* ;
— acțiune hepatotoxică directă cu necroze hepatocitare ;
— sinteza fibrinogenului ce constituie substratul inflamației.

Alte noțiuni legate de reactivare (condiții favorizante) sunt :

a) Capsula hepatică, cât și țesutul interstițial din parenchim, după reparația din etapa acută, conține țesut fibros și colagen, deci există o scădere a elasticității și distensibilității ficatului. Aceasta explică de ce distensia formațiunilor tubulare intrahepatice (căi biliare și venele sistemului portal și ale cavei inferioare), adică staza sanguină și colestaza, pot produce ușor necroze (prin comprimarea cordoanelor de hepatocite),

Scanned with OKEN Scanner

cu inflamație secundară. De aceea se produc reactivări ale hepatitelor când se supraadaugă ictere colestatice (litiază etc.) sau o insuficiență cardiacă, sau după eforturi cu ortostatism prelungit.

b) Ciclul enterohepatobiliar în hepatitele cronice prezintă zone de stagnare datorită modificării presiunii de secreție, în principal din cauza sărurilor biliare (flux biliodependent). De aceea este facilitată proliferarea germenilor vehiculați pe calea venei porte din intestin, îndeosebi în căile biliare. Acest fapt, asociat unei eliminări excesive de complexe imune explică frecvența angiocolitelor și tendința la colestază a hepaticilor cronici.

HISTOLOGIE

Hepatita cronică = afecțiune produsă de factori etiologici diverși, cu manifestări clinice și bioimunologice variate, caracterizată prin inflamația cronică nespecifică a ficatului, *fără regenerare nodulară* și care durează cel puțin un an.

Timpul necesar unei hepatite virale acute pentru a se croniciza a fost apreciat de la 3 luni (Summerskill și Popper), la 6 luni (Sheila Sherlock) și până la 1 an (Thaler).

CLASIFICARE

Clasificarea cea mai uzitată și utilă, din punct de vedere practic, este cea adoptată de Asociația Internațională pentru Studiul Ficatului, care diferențiază (fig. 26, 27) :

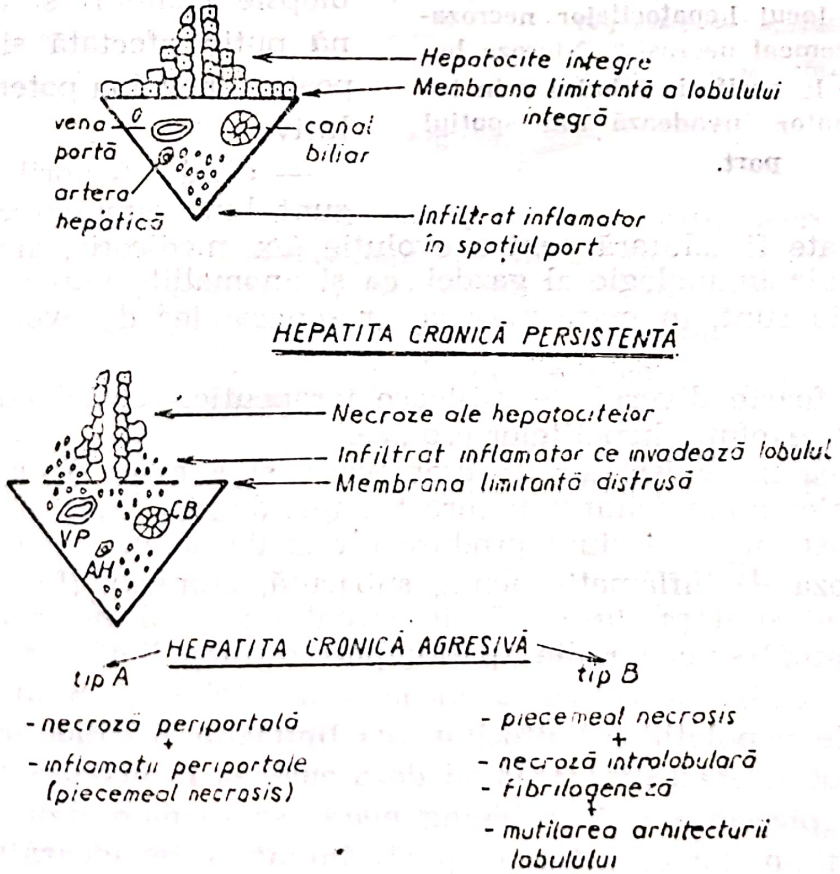


Fig. 26.

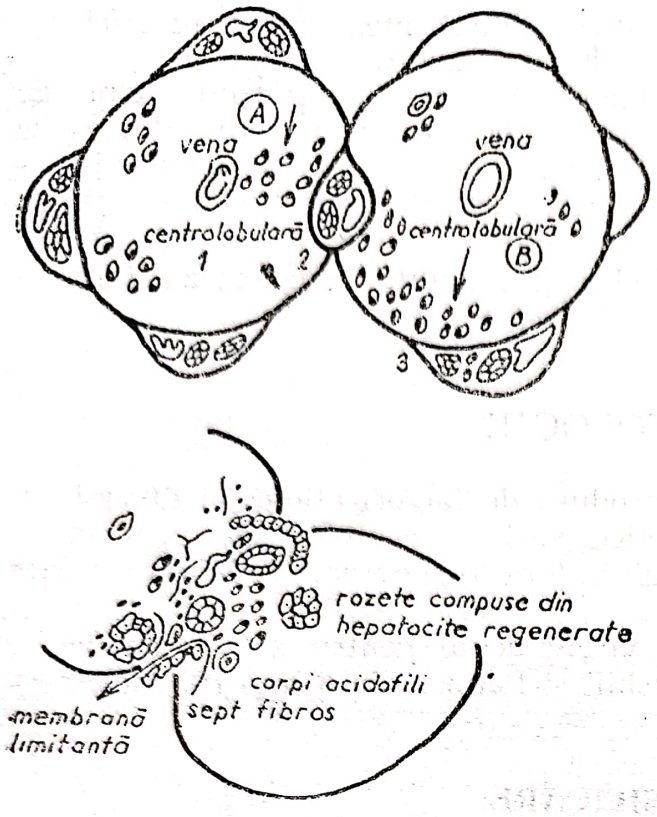


Fig. 27. Sus: „Bridging necrosis". Necroza hepatocitelor: A — între v. centrolobulară (1) și spațiul port (2); B — între două spații porte (2—3). Infiltratul inflamator ocupă locul hepatocitelor necrozate. Jos: „piecemeal necrosis". Ntcroza hepatocitelor de la periferia lobului prin infiltrat inflamator invadează din spațiul port.

1. *Hepatita cronică persistentă* ce prezintă infiltrat inflamator limfo-plasmocitar în spațiul port, fără alterare hepatocitară.

2. *Hepatita cronică agresivă* cu infiltrat inflamator ce depășește spațiul port și asociază necroze ale hepatocitelor; aceasta, la rândul ei, are două forme histologice:

— tip *A*, cu activitate moderată;

— tip *B*, cu activitate severă, necroze tip „bridging" și „piecemeal".

Există tendința de a suprapune termenii astfel: se confundă hepatita cronică agresivă cu hepatita cronică evolutivă, și cea persistentă cu hepatita stabilizată.

Este greu, dacă nu chiar hazardant, de a considera criteriul histologic singur predictiv pentru evoluție, deoarece:

— fragmentul prelevat prin biopsie poate fi și dintr-o zonă puțin afectată și atunci se poate subevalua potențialul evolutiv;

— când factorii etiologici sunt bine cunoscuți, „îndepărtarea" lor poate fi salutară pentru evoluție (ex. medicație, alcool);

— „profilul" imunologic al gazdei, ca și anomaliile imune declanșate în etapa acută sunt, în mare măsură, „responsabile" de evoluția ulterioară;

— paleta foarte diversă de mijloace terapeutice, astăzi cunoscute, a schimbat mult evoluția hepatitelor cronice.

Cunoașterea mecanismelor de cronicizare și a celor de reactivare a hepatitei cronice a explicitat mai corect datele de histologie.

Astfel, există unele leziuni produse direct de acțiunea factorilor etiologici (necroza + inflamație acută, subacută, cronică), (fig. 28).

Alte leziuni sunt produse prin intervenția mecanismelor autoimune. Infiltratul limfoplasmocitar din spațiul port conține limfocite *B* activate ce sintetizează autoanticorpi cu rol în necroza autoimună. S-au evidențiat, prin studii ale populațiilor limfocitare, și limfocite *T* Killer în acest infiltrat inflamator, acesta intervenind de asemenea în necroza autoimună. Aspectul de „piecemeal" și „bridging necrosis" se datorează acestui tip de infiltrat inflamator cu acțiune agresiv imună ce invadează și distruge lobulii hepatici.

Scanned with OKEN Scanner

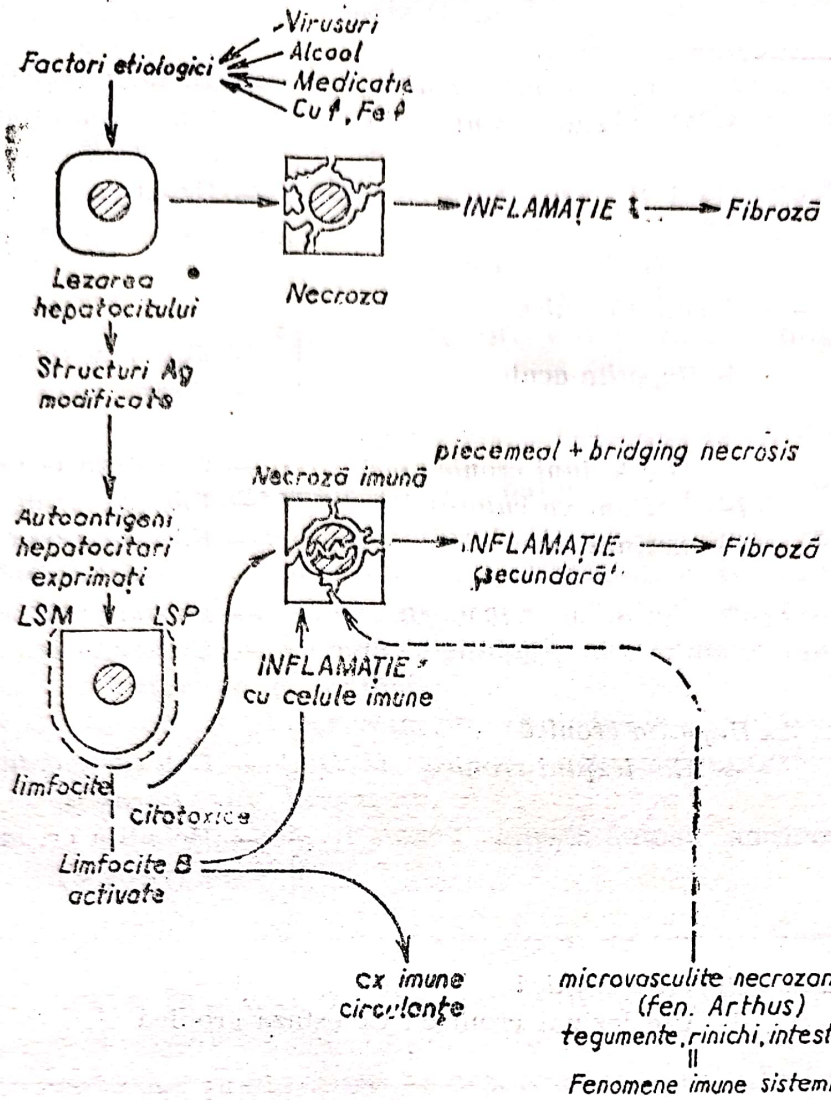


Fig. 28.

Necroza hepatocitelor va produce, ca și în cazul necrozelor prin acțiunea directă a factorilor etiologici, o inflamație secundară. Aceasta are funcții reparatorii efectuând clearance-ul detritus-urilor necrotice, dar prin fibrilogeneză se poate altera structura lobulului.

Pe fragmentele de țesut hepatic nu se poate face o distincție între cele două tipuri de infiltrat inflamator în fazele inițiale. Tehnici de microscopie electronică utilizarta imunofluorescenței, cât și diferențierea limfocitelor cu ajutorul anticorpilor monoclonali au permis a stabili secvențele în evoluția hepatitelor cronice.

Ulterior, când apar necrozele extinse și infiltratul inflamator este penetrant, aspectul histologic vizualizat de microscopia clasică este suficient pentru a permite încadrarea de hepatită cronică persistentă sau agresivă.

Pentru o corectă apreciere a datelor histologice, ce au desigur importanță în selectarea și elaborarea unui prognostic, este necesară cunoașterea și a altor tipuri de leziuni produse de factorii etiologici implicați în etiologia hepatitelor cronice. Acestea se pot suprapune leziunilor cronice și, uneori, pot orienta diagnosticul etiologic.

Scanned with OKEN Scanner

Alcoolul ——→ *Hepatita cronică*
+ *Hepatita acută etanolică*
+ *Alte leziuni cronice*
— Steatoza hepatică
— Fibroza alcoolică
— Colestaza alcoolică
— Hepatita cronică autoimună

Medicația ——→ *Hepatita cronică*
+ *Hepatita acută*
— Forma necrotică
— Forma colestatică

+ *Alte leziuni cronice*
(+ Leziuni vasculare)
(+ Leziuni tumorale)
— Colestaza cronică
— Fibroza steatozică
— Fibroza cronică
fosfolipidoză
— Forma pseudoalcoolică
— Colangita scleroasă

Virusuri ——→ *Hepatita cronică*
+ *Alte leziuni cronice*
— Colestaza cronică (virus *B*, virus *C*)
— Hepatita cr. autoimună (virus *C*)

B. Wilson ——→ *Hepatită cronică*
+ Alte leziuni cronice : Colestaza cronică

ASPECTE HISTOLOGICE CARACTERISTICE

ALCOOLUL

Se consideră că alcoolul produce o multitudine de leziuni, unele de tip acut, altele cronice. Între leziunile acute, mai caracteristice sunt : steatoza centrolobulară, necroza, inflamația cu polinucleare.

Leziunile cronice sunt dominate de steatoză și necroză, dar au un spectru foarte larg, în care au fost incluse și fibroza alcoolică perivenulară pericelulară, cât și hepatita cronică autoimună.

Atât în leziunile acute, cât și în cele cronice, prezența steatozei, a steatonecrozei cât și a degenerescenței hialine cu corpi Mallory sunt sugestive pentru *etiologia etanolică*.

Leziunile acute se caracterizează prin :

— degenerescență hialină cu corpi Mallory ;
— steatoză centrolobulară ;
— necroza centrolobulară cu infiltrat inflamator cu polinucleare și eozinofile. Se asociază cu infiltrate limfoplasmocitare — martor al bolii hepatice cronice, ce evolua anterior hepatitei acute etanolice „suprapuse".

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAȚIA

Leziunile parenchimului hepatic sunt de tip acut sau de tip cronic. Leziunile sunt foarte variate, încât uneori nici PBH nu poate preciza diagnosticul etiologic.

Este de reținut că medicația, în afara lezării parenchimului hepatic, poate produce și leziuni ale vaselor (venule sau artere), cât și tumori.

Atunci când medicația acționează nu direct, prin necroza hepatocitelor sau a celulelor canaliculelor biliare, ci prin mecanisme de hipersensibilitate, infiltratul cu eozinofile este prezent și poate constitui o „marcă" a etiologiei.

A. Leziunile acute ale parenchimului se clasifică astfel :

1) Leziuni necrotice : anestezice (halotan), antidepresoare triciclice, antiinflamatorii nesteroidiene, antibiotice (clindamicina, metronizadol, PAS, rifampicina, tetraciclina), sulfamide, medicația aparatului cardiovascular (amiodarona, hidralazina, procainamida, metildopa, mexiletin), antineoplazice (asparaginaza, ciclofosfamida, tamoxifen).

2) Leziuni colestatice : clorpromazin, penicilamina, carbimazol, tolbutamid, metiltiouracil, steroizi anticoncepționali, eritromicina, carbenecilina, captopril, clortalidon, tiazidice, verapamil.

3) Mixte : carbamapezină, tiouracil, nitrofurantoin, amrinona, disopiramida, cimetidina, ranitidina.

Leziunile acute produse de medicamente sunt, cel mai adesea, reversibile și nu se cronicizează. Importanța cunoașterii lor este însă mare, deoarece prezența lor poate duce la o supraevaluare a leziunilor hepatice cronice când, de fapt, se supraadaugă o hepatită acută medicamentoasă ce este reversibilă o dată cu sistarea medicației ce a produs-o.

B. Leziunile de tip cronic comportă discuții mai complexe, în primul rând deoarece sunt de mai multe tipuri :

1) S. colestatic : amitriptilina, tiobendazol, fenotiazina, arsenic, ciproheptadin, tolbutamid.

2) *S. similar cu hepatita cronică :*

a) postvirală (acetaminofen, aspirina, HIN) ;

b) autoimună (oxifenisan, metildopa, nitrofurantoin, sulfamide, propiltiouracil).

3) Fibroza steatozică : amiodarona, ac. valproic.

4) Fibroza cu fosfolipidoză : perhexilina.

5) Colangita scleroasă : după injectarea de fluorodeoxiuridină în artera hepatică, pentru tratamentul metastazelor.

6) Forma pseudoalcoolică (steatoză, necroză, corpi Mallory) : amiodaronă, perhexilină, dimetilaminohexestrol.

Majoritatea leziunilor de tip cronic pot evolua cirogen.

Pentru practica diagnostică și clinică este necesar să reținem :

Scanned with OKEN Scanner

1) leziunile de tip acut se pot suprapune peste cele cronice ori de câte ori se consumă medicație hepatotoxică ;
2) leziunile acute sunt de obicei reversibile ;
3) leziunile cronice progresează, evoluând spre ciroză hepatică ;
4) nu există leziuni caracteristice pentru un anume tip de medicație sau care să sugereze etiologia medicamentoasă a leziunilor hepatice, cu excepția eozinofiliei ce apare în formele de hepatită acută, prin mecanisme de hipersensibilitate.

Cunoașterea aspectelor histologice impune unele concluzii :

1) Același factor etiologic poate produce mai multe tipuri de leziuni : unele acute, altele cronice.

2) Aceeași leziune poate fi generată de diverși factori etiologici, de exemplu :

— steatoza produsă de etanol se găsește și în hepatitele cronice medicamentoase (forma pseudoetanolică) ;

— fibroză cu steatoză se dezvoltă atât în cursul consumului cronic de etanol, cât și post medicamentos ;

— colestaza cronică poate fi expresia hepatitei etanolice, medicamentoase, post-virale sau în boala Wilson.

3) Deși, din punct de vedere al cunoștințelor clasice se consideră că există legătură între inflamația acută și cea cronică, în practică :

— majoritatea hepatitelor acute medicamentoase cât și a celor etanolice nu evoluează spre leziuni cronice (deci nu există filiație directă). Leziunile acute cedează o dată cu înlăturarea factorului cauzal ; sunt de obicei reversibile. Ele se supraadaugă aspectelor histologice ale inflamației cronice și sunt martore ale acțiunii directe toxice a factorului etiologic ;

— unele leziuni cronice ce nu apar prin evoluția inflamației. Se descrie o fibroză alcoolică perivenulară ce nu este urmarea steatonecrozei, ci consecința unei depuneri de IgA perisinusoidal. Această depunere are drept consecință inducerea secreției de colagen pericelular și perivascular.

Deci, deși schematizând mecanismele, necroza este urmată de inflamație și aceasta de fibroză, sunt situații în care această secvență nu este respectată. Fibroza poate fi uneori consecința unei secreții de colagen indusă de imunoglobuline.

4) Deși se descriu aspecte histologice particulare pentru diverși factori etiologici, în realitate, cu excepția steatozei alcoolice nu există leziuni caracteristice pentru un anume factor etiologic ; de aceea aspectul histologic trebuie coroborat întotdeauna cu alte date pentru a susține o anume etiologie.

Excepție de la această asertiune fac leziunile produse de medicamente ce au oarecare specificitate, în sensul că o anume grupă de medicamente produce un anumit tip de leziuni cronice sau acute. Dar, este de reținut totdeauna că este valabilă și reciproca.

CLINICA

Clinica hepatitelor cronice este nespecifică.

În practică sunt cazuri asimptomatice și, la cealaltă extremă, cazuri de poliformism clinic ce se confundă, cel mai des, cu colagenozele.

Scanned with OKEN Scanner

Hepatomegalia, ca martoră a procesului lezional (infiltrația cronică inflamatorie a ficatului), se întâlnește frecvent.

Trebuie reținute nenumăratele măști clinice pe care le poate îmbrăca o hepatită cronică și, în primul rând, sindromul astenic cu varianta depresiv cenestopată, care este expresia sindromului de insuficiență hepatocelulară frustă. Mai multe sindroame (ce par a se constitui în veritabile endocrinopatii secundare : hipotiroidia, hipo- nau hipercorticismul, hiperfoliculinemia, hipogonadismul etc.) sunt, de fapt, expresia metabolizării defectuoase a hormonilor în ficatul afectat.

Simptomatologia clinică este rezultanta a două sindroame, și anume, sindromul lezional și cel al insuficienței hepatice cronice fruste agravate deci devenită, clinic, manifestă. Tabloul clinic este foarte polimorf deoarece se sumează și alte simptome specifice factorilor etiologici (ex. hepatita acută alcoolică sau medicamentoasă). De asemenea, în evoluție se adaugă și sindroame ce exprimă mecanisme imune și autoimune.

SINDROMUL LEZIONAL

Implică inflamația intestinală și necroza heptocitelor și se va exprima prin *hepatomegalie*. Dar hepatomegalia este un simptom frecvent întâlnit și în maladii ce se pot astfel confunda cu hepatitele cronice.

Splenomegalia se regăsește în aproximativ 2/3 din hepatitele cronice. Semnificația ei este mult discutată. Este probabil produsă de infiltrația cu limfocite imunologice active și care, pe calea venei porte, vor ajunge să populeze ficatul alcătuind acel infiltrat inflamator decedat prin P.B.H. Studii ale populațiilor limfocitare circulante concomitent cu cele din ficat au consemnat, în hepatitele cronice reactivate, modificări ce sugerează acest circuit. Tratamentul cu imunosupresoare elimină splenomegalia, iar splenectomia este deseori benefică în hepatitele splenomegalice autoimune.

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ HEPATICĂ

Clasificarea stadializată a insuficienței hepatice cronice implică un stadiu incipient, în care există dereglări ale metabolismelor, consecința reducerii masei de celule hepatice funcționale, dar și a unor adaptări metabolice ce survin în timp.

În HC există, după un timp (necuantificabil), un sindrom frust de insuficență hepatică ce se acutizează sau devine mai evident clinic în fiecare etapă de acutizare :

1) Sindromul insuficienței de sinteză :

a) a factorilor de coagulare și complexului protrombinic, clinic manifest prin sindrom hemoragipar ;

b) albumina serică scăzută, cu următoarele consecințe :

— lipodistrofia hepatică scade sinteza de lipoproteine circulante ; acestea rămân în ficat ;

— scade sinteza proteinelor ce asigură transportul plasmatic al hormonilor steroizi și tiroidieni ;

— topirea maselor musculare.

Scanned with OKEN Scanner

2) Deficiența funcției de stocaj (depozit) a ficatului, clinic hipoglicemie, hipolipemie cu fatigabilitate extremă, mai ales după eforturi fizice și în a doua parte a zilei, când rezervele se epuizează ;

3) Deficiența de sinteză a sărurilor biliare. Această funcție este precoce alterată și astfel explică parțial tulburările de digestie ce însoțesc episoadele de reactivare ;

4) Deficiența funcției imunitare are ca substrat atât insuficiența funcțională a celulelor Kupffer, cât și a hepatocitelor, ce sunt „ocupate" în procesul inflamator (fagocitoză) și respectiv reduse cantitativ prin necroze (hepatocitele). De aceea, în perioadele de reactivare a hepatitelor cronice, sunt frecvente infecțiile virobacteriene cu localizări diverse. Este de reținut, uneori, ca singur semnal al reactivității faptul că o stare infecțioasă trenează și se însoțește de fatigabilitate extremă, cu o convalescență prelungită. Pe de altă parte, se creează un cerc vicios deoarece infecțiile întrețin activitatea procesului hepatitic prin diverse mecanisme.

5) Alterarea metabolizării hormonilor, în principal cei cu structură steroidică (hormoni suprarenalieni sexoizi) dar și cei tiroidieni ce sunt inactivați și metabolizați în hepatocit.

Devin mai pregnante fie hipo- sau hipercorticismul secundar insuficienței hepatice, fie hipotiroidia sau/și dereglări ale ciclului menstrual sau ale potenței sexuale. Dozările în ser sau în urină ale acestor hormoni dau rezultate aparent contradictorii, deoarece insuficiența hepatică poate fi la nivel de preluare din sângele sinusoidal, de neutralizare în hepatocit sau/și de eliminare prin bilă. Deci nivelul seric al hormonilor este rezultanta mai multor mecanisme și nu în ultimul rând al dereglării feedback hipofizar. Pot apărea sindroame de hipo- sau hiperfuncție glandulară SR, ovariană, testiculară și, mai des, hipotiroidie. Acestea, tratate fără a ține cont că sunt secundare bolii hepatice, pot agrava afecțiunea hepatică. Astfel, tratamentul cu anticoncepționale orale pentru hiperestrogenism cu distrofie ovariană poate întreține evoluția hepatitei cronice prin sindrom colestatic supraadăugat.

Deși numai în definiția cirozei hepatice este admisă insuficiența hepatică, este important să reținem că, în hepatitele cronice, după o agresiune hepatică acută, cu tot procesul de regenerare și vindecare, de obicei rămâne un deficit în masa de celule active funcțional, în parte datorită retracției scleroase a capsulei hepatice, ce nu va permite o regenerare volemică identică cu cea inițială, sau datorită deficienței factorilor de regenerare hepatici, azi mai bine cunoscuți (insulina, glucagon, epitelial grow hormon sau factor, posibil STH etc.).

SINDROAME GENERATE DE FACTORII DE REACTIVARE

— Gastroenterite acute ;
— Colici biliare, angiocolite ;
— Pielonefrite acute ;
— Pneumopatii acute.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROAME „SEMNĂTURI" ALE MECANISMELOR IMUNE SAU AUTOIMUNE

Se pot organiza în veritabile boli prin complexe imune circulante. Mai frecvent, hepatita cronică virală asociază crioglobulinemia dar pot exista și multiple determinări extrahepatice, mai ales în formele de hepatită cronică agresivă ce asociază complexe imune circulante. Prezența și de anticorpi tisulari citotoxici în unele forme va explica asocierea tiroiditei Hashimoto, a glomerulonefritei etc.

1) Crioglobulinemia poate evolua cu manifestări sistemice sau/și cu sindrom Raynaud izolat.

2) Manifestări extrahepatice (sistemice) din hepatita cronică agresivă :

Endocrine

S. Cushing
Hirsutism
Amenoree
Tiroidita Hashimoto
Diabet zaharat

Renale

Glomerulonefrite membrano-proliferative
Proteinurie izolată

Articulare

Artralgii
Artrite

Cardiovasculare

Miocardita
Pericardita
Poliarterita nodoasă
S. Raynaud

Cutanate

Acnee
Purpura
Eritem nodos
Vergeturi abdominale
Vitiligo
Acrodermita papulară (s. Gianotti-Crosti)

Neurologice

Psihice
Polinevrite
Tulb. psihonevrotice

Hematologice

Anemie
Leucopenie
Trombocitopenie

Digestive

Pancreatită cr.
Enterocolopatie cronică
Colită ulcero-hemoragică
Enterite necrozante

Pulmonare

Focare pulmonare fugace
Pleurezii

SINDROAME „STIGMATE" ALE FACTORILOR ETIOLOGICI

Există unele particularități clinice caracteristice factorilor etiologici, foarte evidente când aceștia intervin, producând o formă acută a bolii, cu necroze masive și inflamație „suprapunându-se" peste o hepatită cronică de aceeași etiologie sau de alte cauze (ex. hepatita alcoolică, hepatita virală, hepatitele medicamentoase).

Scanned with OKEN Scanner

ALCOOLUL

Hepatita etanolică acută

Hepatita acută etanolică uneori se manifestă clinic prin :
— epigastralgii violente, febră, vărsături. Se asociază :
— gastrită acută etanolică ;
— pancreatită acută etanolică ;
— sindrom colestatic ;
— sindrom Zieve (anemie hemolitică + hiperlipemie + leucocitoză).

Asocierea altor sindroame ne semnalizează forma cronică de boală și poate fi, clinic, cheia orientării diagnosticului :
— Pancreatită cronică cu sindrom de malabsorbție ;
— Stigmate de alcoolism cronic :
  — retracție aponevrotică palmară Dupuytren ;
  — parotide mărite de volum ;
  — eritem facial (al pomeților) ;
  — polinevrita alcolică.

MEDICAȚIA

Leziunile hepatice produse de medicație au substrat histologic foarte variat, dar expresia clinică este, de cele mai multe ori, necaracteristică. Diagnosticul pozitiv se bazează pe :

1) anamneză foarte corectă ;

2) cunoașterea datelor de literatură privind hepatotoxicitatea medicației și, mai ales,

3) excluderea hepatitelor virale (utilizarea markerilor virali).

Cel mai frecvent, clinic, hepatitele acute ce apar la reluarea consumului de medicație, pe fondul unei hepatite cronice, sunt complet asimptomatice, probele biologice fiind cele ce le semnalează. Alteori se manifestă identic cu o hepatită virală acută sau aspectul este de icter colestatic ce sugerează afecțiuni biliare sau pancreatice.

În unele cazuri, tabloul clinic este al unei afecțiuni autoimune sau este similar cu cel descris de hepatitele acute alcoolice.

În concluzie, spectrul HC medicamentoase este foarte larg și poate mima multe sindroame.

Ficatul poate fi afectat izolat sau se asociază și alte afectări extrahepatice. Mai caracteristice sunt :

1) Leziuni medulare asociate	— sărurile de aur
	— cloramfenicol
	— anticonvulsivante
2) Leziuni renale asociate	— săruri de aur
	— penicilamina
3) Leziuni pulmonare asociate	— nitrofurantoină
	— amiodaronă
4) Leziuni în pulmoni, nervi, piele, ochi, tiroidă (perhexină)	
5) Anemie hemolitică — oxifenisan, metildopa	

Scanned with OKEN Scanner

Concluzie : tabloul clinic rezultă din suma acțiunii factorilor cauzali dar și a mecanismelor și leziunilor secundare și, deci, este foarte polimorf.

Clinica hepatitelor cronice

1. *Inflamația* ——→ **Hepatomegalie**
   → Splenomegalie — infiltrarea splinei cu celule imunologice active
2. *Sindromul de insuficiență hepatică.*
   Alterarea funcției hepatice se exprimă prin :
   — topirea masei musculare (slăbire) ;
   — hipoglicemii, fatigabilitate extremă ;
   — tulburări hormonale, hipo- sau hipercorticism, amenoree.
3. *Sindroame „semnături" ale mecanismelor imune și autoimune*
   Cx. imune circulante — Crioglobulinemia
   microvasculite
   fen. Arthus local ——→ **artrite,**

   rinichi pulmon tegumente **erupții**

   În HC agresive se descriu o multitudine de manifestări extrahepatice.
4. *„Semnătura" factorului etiologic* (amprenta)
   Ex. :
   — *Hepatita ac. alcoolică* sau cea *medicamentoasă* supraadăugate la reluarea consumului toxicelor ;
   — Coafectări extrahepatice datorită consumului cronic de alcool sau medicație.
5. *Sindroame generate de factorii de reactivare.*

EXAMENE DE LABORATOR

SINDROMUL LEZIONAL

S. citoliză :
— GOT, GPT *crescute ;*
— Bilirubina directă crescută.
S. colestază :
— *Fosfataza alcalină crescută :*
  — icter obstructiv ;
  — colestază intrahepatică. Crește și în leziuni osoase și, de aceea, se cercetează și alte enzime ce caracterizează colestaza ;
— 5-nucleotidaza este secretată numai de ficat (deci este specifică) ;
— Gammaglutamiltranspeptidaza (γ -GT) este specifică pentru leziuni hepatice.

Astfel, dacă FA este crescută și 5-nucleotidaza și γ — GT sunt normale, atunci fosfataza provine din remanierea osoasă.

Scanned with OKEN Scanner

S. de hipergammaglobulinemie = sindromul de „inflamație" mezenchimală este expresia anticorpogenezei exagerate datorată unui răspuns imun umoral crescut.

Normal $\leq$ 20 g/l ; la valori $\geq$ 2,5 g/l = hepatită cronică activă.

În hepatitele cronice active, creșterea serică a gammaglobulinelor se corelează perfect cu o creștere, atât a masei de celule limfocitare *B*, cât și cu o „hiperfuncționalitate" = hipersecreția de anticorpi dar și de autoanticorpi (în forma autoimună). În interpretarea hipergammaglobulinemiei se va reține că :

1) creșterea gammaglobulinelor se poate datora și altor infecții, ce au o legătură patogenică sau sunt pur și simplu asociate hepatitelor cronice (ex. infecții acute și cronice urinare, enterale, genitale, pulmonare inclusiv TBC) ;

2) la bolnavii cu ciroză hepatică cu shunturi portocave există o hipergammaglobulinemie „nespecifică", datorată by-pass-ului hepatic și stimulării sistemului imun extrahepatic, prin antigenii enterali față de care există, în mod normal, o toleranță.

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ HEPATOCELULARĂ

În definiția hepatitelor cronice active nu este cuprins sindromul de insuficiență hepatică, acesta fiind propriu cirozelor. Dar există în HC active o *alterare a funcției hepatocelulare*. Aceasta este secundară reducerii masei parenchimului activ (prin distrofii, leziuni ale organitelor celulare, necroză), cât și a suprafeței active a capilarelor sanguine (inflamația Kupfferiană, inflamația în spațiul Disse).

Insuficiența hepatică cronică însoțește hepatita cronică, mai ales în timpul unui episod de reactivare și care este, în această accepție, diferită de cea din C.H. în care rămâne permanentă, intrând chiar în definiția bolii.

Insuficiența hepatică se traduce prin :

— *Reducerea sintezelor :*
  — factorilor de coagulare ai cx. protrombinic ;
  — albumina serică scăzută.

— *Reducerea funcției de transfer* (leziunea hepatocitului) pentru pigmenții biliari (preluare, conjugare, secreție), acizii biliari (sinteză, transfer, excreție), cu consecințe : icterul hepatitic și prurit.

Substratul histologic al apariției deficienței funcției de transfer îl constituie :

a) „Leziuni ale hepatocitului" ce sunt la polul excretor (sistemul de microtubuli) dar și la nivelul membranei polului sinusoidal.

b) Modificarea comunicațiilor între spațiul Disse și canaliculi.

Deoarece cele două suprafețe, ce rezultă din suma suprafețelor polului sinusoidal al tuturor hepatocitelor și respectiv suma suprafețelor polului excretor (biliar) al acestora, au o mare întindere, *icterul hepatocelular* sau pruritul, prin nepreluarea și deci remanența în ser a acizilor biliari ce provin din ciclul enterohepatobiliar, apare tardiv în evoluția hepatitelor cronice în stadiile precirogene sau se datorează altor mecanisme sau factorilor supraadăguați.

Însă nivelul seric al acizilor biliari este precoce crescut în hepatitele cronice și constituie un indice fidel privind insuficiența hepatocelulară.

Scanned with OKEN Scanner

Concentrația bazală a acizilor biliari în ser este rezultanta unui echilibru între cantitatea absorbită intestinal (secreția este continuă și interdigestiv) și capacitatea de preluare a hepatocitelor. Masa hepatocitelor cu o funcție normală efectuează un veritabil clearance al acizilor biliari serici.

S-a constatat astfel că, în hepatitele cronice persistente se întâlnesc valori de 2—20 µmol/l, în cele active 9,4—33 µmol/l iar în cele colestatice 28,5—154 µmol/l. Valoarea concentrației postprandiale pare a fi încă mai importantă diagnostic. În hepatitele cronice concentrația postprandială crește semnificativ cu un vârf la 2 are, valoarea la 2 ore depășește de 3 ori valoarea bazală, iar revenirea la valorile bazale se face tardiv, după aproximativ 4 ore.

Concentrația postprandială este un test foarte precoce alterat în hepatitele cronice și are valoarea de test screening pe această afecțiune. Se consideră că valoarea serică postprandială a acizilor biliară poate :

— diferenția hepatita cronică persistentă de cea agresivă ;
— detecta predictiv hepatocitotoxicitatea medicației ;
— detecta precoce recăderile hepatitei cronice agresive.

FORME PARTICULARE DE HEPATITE ACUTE SUPRAADĂUGATE

Hepatita acută alcoolică

— S. colestatic | F A ↗
Bilirubina ↗
| Hipercolesterolemie
— S. Zieve | icter
hiperlipemie
| anemie hemolitică
— Leucocitoză, V.S.H. ↗

Hepatita acută medicamentoasă

— Sindrom citolitic **foarte marcat.** Ex. transaminazele pot crește peste 5000 U.I., valori ce se întâlnesc numai în ficatul de șoc
— Eozinofilie
— Sindrom icter colestatic

TESTE PENTRU DECELAREA FACTORILOR ETIOLOGICI

1. Markerii virali (metode imunologice) :
   — virus *B* ;
   — virus δ ;
   — virus *C*.
2. Alcoolemia, metodă biochimică.
3. Probe de toxicologie pentru hepatitele medicamentoase.

TESTE IMUNOLOGICE

Imunologia a suscitat mult interes deoarece explorările imune au demonstrat existența unei largi palete de anomalii, de la deficiențe imune

Scanned with OKEN Scanner

umorale și celulare, la cazuri cu hiperimunizare sau/și cazuri cu autoimunizare.

Se consideră că „profilul imun" este relevant, alături de aspectul histologic pentru predicția evolutivă iar tratamentul trebuie să țină cont de anomaliile imune.

Dozarea imunoglobulinelor serice

Dozarea imunoglobulinelor serice a permis descrierea unor anomalii.

1. *Ig serice scăzute* — forme în care există o imunodepresie umorală, deci deficit de sinteză a Ig serice către limfocitele *B* de cauze congenitale (ex. s. hipogammaglobulinemie) sau dobândite (postiradiere, citostatice, viroze) sau pierderi excesive (ex. s. nefrotic, s. malabsorbție).

Este de reținut că, de obicei în aceste situații, *Ag* virali persistă (*Ag*HbS este prezent în ser), iar hepatita se poate autoperpetua prin mecanisme dereglate ale imunității celulare.

2. *Ig serice crescute, de tip policlonal.* Se consideră că excesul unei anumite clase de Ig serice poate sugera etiologia hepatitei cronice.

Astfel, în hepatitele virale cresc preferențial IgG, în cele etanolice IgA iar în cele autoimune IgM.

Fenomenele sunt însă mult mai complexe. Astfel, hepatocitul extrage IgA din sângele intestinal și îl combină cu componenta secretorie (*CS*) și elimină IgA secretor prin bilă, cale pe care acesta ajunge, ca dimer (IgACS), din nou în intestin. Deci scăderea IgA, ca și creșterea numărului de complexe imune circulante serice poate fi un semn de accentuare a insuficienței hepatice. Astfel, aceste date de imunologie trebuie gândite în dinamică.

Ig serice sunt mărturia unei activități anticorpoformatoare excesive a limfocitelor *B* cât și a unei proliferări marcate a limfocitelor *B*.

Se constată corelații :

a) concentrația serică a IgA și IgG în primul rând și gradul de agresivitate histologică ;

b) clasa de IgG crescute și etiologia hepatitei.

Exemple :

— IgM — *hepatopatiile cu colestază.*

— IgA — *hepatopatiile etanolice.* IgA se produc în peretele intestinal. În alcoolismul cronic există o vasodilatație cu creșterea permeabilității peretelui intestinal pentru diverse *Ag* ce stimulează producția de IgA din lamina propria și ganglionii mezenterici.

— IgG — *hepatopatiile virale.* Anticorpii antiHbS sunt din clasa IgG.

c) pe măsură ce hepatita cronică progresează spre ciroză hepatică, este de luat în considerare și următorul aspect.

Formele de hepatită cronică agresivă ce evoluează cu foarte marcată hipergammaglobulinemie cu Ig serice crescute, martori ai unei anticorpogeneze excesive, sunt forme autoimune.

În unele cazuri se pot forma și complexe imune circulante prin cuplarea *Ag* și *Ac* și fixarea complementului seric în aceste complexe, cu scăderea consecutivă a acestuia în ser. În aceste forme sunt importante și alte două constante : complexele imune circulante și complementul seric.

Scanned with OKEN Scanner

Dozarea complexelor imune

Dozarea complexe imune (N = 0—50) folosește metoda fotometrică.

Dozarea complementului seric

Dozarea complement seric C_3 (N = 55—120 mg%) folosește metoda imunochimică.

Deci, creșterea numărului de complexe imune, cu scăderea complementului seric, este semnul unei imunoagresiuni marcate.

Ficatul este un veritabil organ imunitar, prin funcția de captare a *Ag* circulante de către hepatocite și celulele Kupffer. Deși hepatocitele au capacitate de captare a *Ag* de 4 ori mai mică față de celulele Kupfferiene, masa lor fiind mult mai mare, aprox. 40% din capacitatea de epurare revine hepatocitelor.

Hepatocitele au capacitatea de a capta prin fagocitoză și complexele imune (ce le blochează) și, ulterior, le transferă eliminându-le biliar.

Deci, când boala hepatică este activă, această funcție scade și astfel cantitatea de complexe imune circulante este foarte crescută, nu numai prin producție excesivă ci și prin lipsa de clearance a complexelor imune în ficat. De aceea, creșterea complexelor imune poate fi un simptom ce semnalează accentuarea insuficienței hepatocelulare.

Determinarea autoanticorpilor

Determinarea autoanticorpilor, atât celor specifici cât și celor nespecifici, a marcat o bună perioadă conceptul privind evoluția hepatitei cronice. S-a exagerat în sensul considerării ei ca o boală exclusiv autoimună.

Ulterior, concomitent cu deslușirea semnificației autoanticorpilor și a noțiunii de autoimunizare primară și secundară, decelarea autoanticorpilor a dobândit o altă interpretare. Astfel, autoanticorpii martori ai fenomenelor de autoimunizare pot apărea pasager, în mod normal și în evoluția hepatitei acute virale cât și în perioadele de reactivare a celei cronice, fără a avea neapărat un rol în patogenie — deci semnifică o etapă a procesului lezional.

În unele forme de hepatită cronică, autoanticorpii pot avea rol patogen și dozarea lor este un indicator atât evolutiv cât și pentru selecția terapiei și urmărirea răspunsului la medicația cortizonică, imunosupresoare sau imunomodelatoare.

Autoanticorpii se clasifică în :

Autoanticorpii nespecifici :

— antimitocondriali (AAM) ;
— antimicrozomiali ;
— antifibră musculară netedă (AAFN) ;
— antinucleari (AAN) ;
— antielemente figurate (eritrocite, leucocite etc.) ;
— antigammaglobuline (factor reumatoid) ;
— antialbumină.

Scanned with OKEN Scanner

Autoanticorpii specifici hepatocitului necesită tehnici ce nu sunt la îndemâna oricărui laborator de imunologie.

Semnificația anticorpilor antitisulari

Studiul anticorpilor antitisulari este o etapă necesară pentru a caracteriza etiopatogenic hepatita cronică. Prezența anticorpilor nespecifici nu demonstrează caracterul autoimun al bolii. S-au descris astfel :

Anticorpii antimitocondriali — AAM

Sunt patogenici pentru ciroza biliară primitivă (C.B.P.) și se corelează cu creșterea serică a IgM. Aceștia sunt de mai multe tipuri :

— Anti M_2 — au valoare diagnostică ;
— Anti M_8 — semnifică prognostic sever ;
— Anti M_4 — apar în forme mixte C.B.P.-hepatite autoimune ;
— Anti M_6 — sunt caracteristice pentru hepatita medicamentoasă cu izoniazidă ;
— Anti M_3 — apar în hepatite cronice cu virus *D*.

Anticorpii antinucleari — ANN

Aparțin clasei imunoglobulinelor *G* (dar și IgA și IgM). Sunt frecvent întâlniți în :

— Hepatită cronică autoimună tip I = hepatită lupoidă ;
— Ciroza biliară primitivă (40%) ;
— Hepatite toxic medicamentoase.

Anticorpii antifibră musculară netedă — AAFN

Aparțin clasei imunoglobulinelor *G* și sunt dirijați împotriva actinei din citoscheletonul celular. Sunt specifici pentru hepatita cronică autoimună tip I, dar se întâlnesc și în hepatitele medicamentoase cu nitrofurantoin, alfametildopa, papaverină, oxifenisan, fenofibrat. Niveluri serice joase ale acestei categorii de anticorpi apar și în unele ciroze biliare primitive, în hepatita etanolică ca și în cadrul reacției la grefele alogene de măduvă.

Anticorpii antimicrozomiali

Reacționează atât cu membrana microzomilor hepatici, cât și cu cea a microzomilor renali. De aceea au fost denumiți antiLKM (Liver-Kidney-Microsom). S-au descris :

— anticorpi LKM_1 asociați hepatitei autoimune tip II ;
— anticorpi LKM_2 asociați hepatitelor medicamentoase cu acid tienilic și dihidralazin ;
— anticorpi LKM_3 ce apar în hepatitele cronice cu virus *D*.

Se consideră că hepatitele autoimune constituie un grup eterogen. Autori germani, încă din 1985, distingeau :

1) Hepatita cronică autoimună colestatică (forma „clasică").

2) Hepatita cronică autoimună cu anticorpi antinucleari și anticorpi antifibrină musculară netedă = hepatita lupoidă descrisă la tinerele fete, dar care poate să apară la vârste înaintate, când aspectul este cel descris de ciroza criptogenă. Sunt prezenți antigenii de histocompatibilitate HLA, B-8 și DR W_3, markeri ce se întâlnesc și în alte afecțiuni ce evoluează cu autoimunizare.

Imunoglobulinele clasei *G* sunt crescute în ser. Spre deosebire de lupusul eritematos diseminat, în care anticorpii antinucleari au specifici-

Scanned with OKEN Scanner

tate pentru dublul lanț ADN, în această hepatită autoimună, anticorpii antinucleari au specificitate pentru o nucleoproteină (histona ADN).

3) Hepatita cronică autoimună numai cu anticorpi antiactină IgG.

4) Hepatita cronică cu un singur anticorp dirijat împotriva unui antigen din ficat și rinichi (tub contort proximal), cu o clinică ce seamănă cu a hepatitei virale acute.

5) Hepatita cronică cu anticorpi cu specificitate pentru o proteină solubilă citoplasmatică din ficat și rinichi. Acești anticorpi se evidențiază prin reacția de fixare a complementului. În 50 % din cazuri se asociază și autoanticorpi antiactinici.

Cercetări recente demonstrează în boala cronică de ficat prezența anticorpilor nespecifici, atât în hepatitele medicamentoase cât și în cele alcoolice și virale. Aceștia apar prin procesul de autoimunizare secundară. Astfel se cunosc :

— asocierea virusului *D* cu anticorpii antimitocondriali M_3 și cu anticorpii antimicrozomiali LKM_3 ;

— asocierea virusului *C* cu anticorpii antinucleari și antiactina (descrișI în hepatita autoimună tip I) și cu anticorpii antimicrozomiali LKM_1 (descrișI în hepatitele autoimune tip II).

În acest context, din grupul hepatitelor autoimune se detașează cele în care autoimunizarea este secundară infecției virale.

1) Desigur că apariția autoanticorpilor tisulari în infecțiile virale (virus *C* și *D)* este un argument important pentru a susține mecanismul autoimunizării secundare.

2) În faza acută a bolii hepatice virusurile deprimă setul limfocitelor *T* hepler cu consecință sinteza scăzută a anticorpilor neutralizanți.

$$\text{Limfocite } B \xrightarrow[L_T \text{ supresor}]{L_T \text{ helper}} \text{Plasmocite} \longrightarrow \text{Anticorpi}$$

Cu alte cuvinte virusul „își asigură" persistența în organism.

Sinteza de anticorpi neutralizanți este un mecanism minor de apărare al gazdei, în faza acută a infecției hepatice acute. Alte mecanisme sunt mult mai importante în limitarea infecției virale.

Mai ales interferonul sintetizat în limfocitele *T* și eliberat ulterior are acțiuni importante pentru imunizarea gazdei :

a) la nivelul macrofagului dictează exprimarea *Ag*HLA de clasa II și crește puterea fagocitozei pentru antigenele non-self și pentru complexele antigen anticorp ;

b) pe membrana hepatocitului infectat favorizează exprimarea HLA din clasa MHC-1 cu antigenii virali *e* și *c*. Astfel hepatocitele vor fi recunoscute de celulele natural killer și limfocitele citotoxice, și distruse.

c) la nivelul măduvei osoase unde dictează sinteza și eliberarea de celule din sistemul monocito-macrofagic.

Prin aceste mecanisme, sistemul imun al gazdei își pregătește mecanismele ce asigură clearance-ul antigenilor non-self cât și al celor ce provin din modificarea structurilor antigenice normale (autoantigenii). Astfel se vindecă infecția acută și sunt stopate procesele imunopatologice ce favorizează cronicizarea.

Scanned with OKEN Scanner

Studii și cercetări pertinente au concluzionat că, în unele situații, persistența virusurilor ce datorează sintezei scăzute de interferon natural cu toate consecințele ce decurg din aceasta.

3) Semnificația posibilă a unor autoanticorpi nespecifici. S-au decelat anticorpi antimicrozomiali Liver Kidney *(LK)* cât și anticorpi sintetizați față de un antigen proteic din citoplasma hepatocitului și a celulei pancreatice. Aceștia pot semnala un tropism pancreatic cât și renal al unor virusuri ce produc hepatita acută. Deci este posibil ca, în etapa de boală acută, virusurile să producă atât leziuni renale cât și pancreatite, cu exprimarea ulterioară a unor structuri antigenice modificate, diferite de self. Acest fenomen, în condiții în care reacțiile imunomodelatoare „de clearance" nu decurg optim, poate constitui începutul unor evenimente imune complexe, cu sinteza de autoanticorpi ce doar atestă perpetuarea proceselor lezionale sau sunt chiar implicați în patogenia lor.

Este posibil ca „hepatopancreatita" cu care debutează uneori hepatita acută virală să constituie ulterior o ciroză hepatică și pancreatită cronică, sau să explice asocierea cirozei hepatice cu diabetul zaharat.

Sindromul hepatorenal din fazele avansate ale cirozei hepatice este posibil să se constituie ca urmare a unor leziuni renale minime în cursul bolii hepatice acute și care ulterior se perpetuează insidios, concomitent cu evoluția bolii hepatice.

Testarea subclaselor limfocitare

Aparține laboratoarelor de specialitate și se face utilizând microscopia electronică cu baleiaj sau identificarea cu anticorpi monoclonali. Normal limfocitele $Ts = 31 \pm 3\%$; $Th = 65 + 3\%$.

Testarea imunității celulare

În hepatitele cronice imunitatea celulară este diminuată ; IDR la PPD este deseori negativă. Testul de inhibiție a migrării macrofagelor poate fi pozitiv pentru diversele fracții antigenice hepatice, în formele active de boală hepatică cronică.

Testul transformării blastice a limfocitelor după stimularea cu fitohemaglutinină este scăzut, în hepatitele cronice active, la 50 % din cazuri.

Markerii virali

Prin teste ELISA, immunoblot, PCR, se decelează în ser fie fracții antigenice ale virusurilor hepatice *(Ag*HbS, *Ag*Hbe, *Ag*Hbc), fie anticorpi antivirali (*Ac* antivirus *C*, *Ac* antivirus *D*, *Ac* antiHbS, *Ac* antiHbe, *Ac* antiHbc). Indicii de replicare a virusului *B* sunt : DNA polimerase, *Ag*Hbe + în ser, *Ag*Hbc + în hepatocit. S-a elaborat o clasificare a hepatitei cronice *B* utilă în practica medicală, deoarece corelează replicarea virală cu prezența inflamației hepatice, atestată de creșterea transaminazelor ($ASAT^+$) (fig. 29).

Scanned with OKEN Scanner

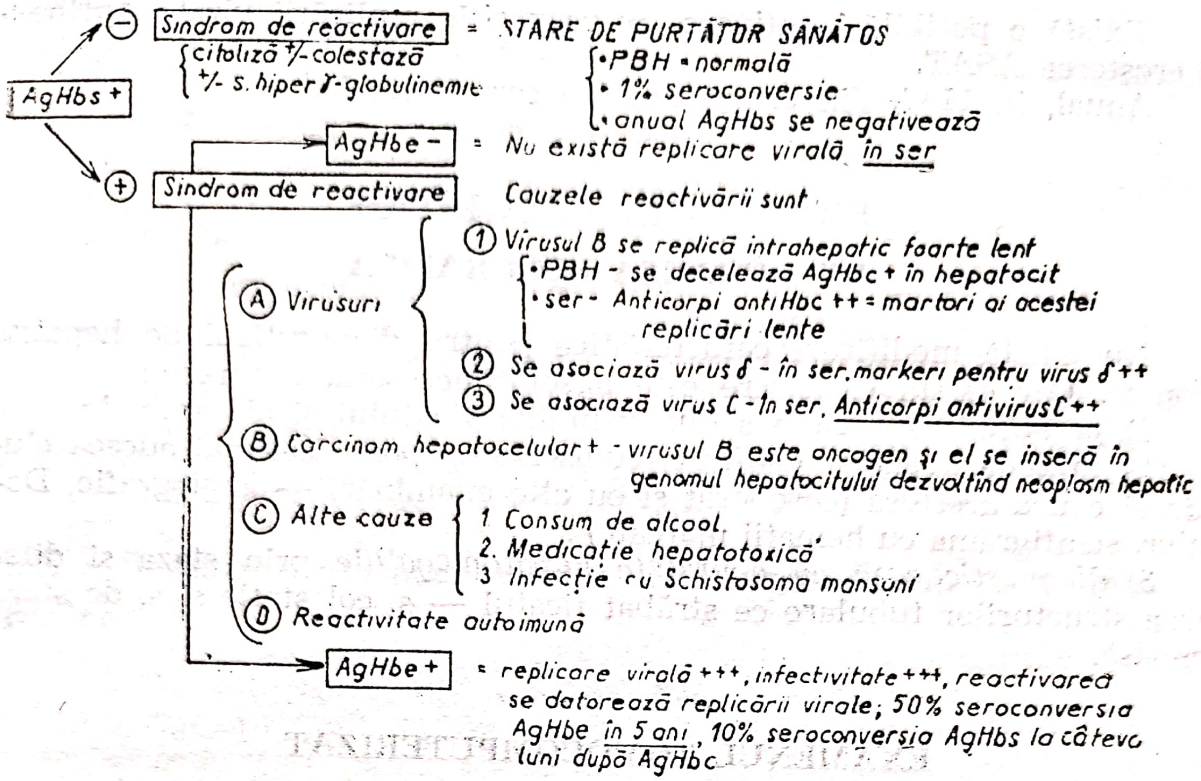


Fig. 29.

Hepatită cronică AgHbe + ASAT pozitivă 15 % din cazuri.

Este caracterizată printr-o activă replicare virală (*Ag*Hbe +) și inflamație marcată în ficat (ASAT +).

Această formă prezintă următoarele particularități :

— în 50% din cazuri se produce o seroconversie în 5 ani (*Ag*Hbe+ ——→ *Ag*Hbe—) ;

— 5 % din cazuri pot prezenta reactivare ;

— în 10—20% se produce seroconversia *Ag*HbS + ——→ AgHbS— ; prezintă o mare mortalitate (10% la 5 ani).

Hepatită cronică AgHbe —, *ASAT*+ 25% din cazuri.

Nu are nici un fel de semne de replicare virală (*Ag*Hbe negativ).

Este grup foarte eterogen :

1) în unele cazuri este *Ag*Hbc+ în ficat.

Este posibil ca aceste cazuri să fie o replicare virală, dar semnele ei sunt foarte reduse în ser sau lipsesc. Replicarea are loc în ficat și este certificată de prezența *Ag*Hbc în hepatocite. De aici, importanța cercetării acestui antigen atunci când există o inflamație dar în ser nu sunt semne de replicare virală ;

2) sunt hepatite non *A*, non *B* concomitente cu *Ag*HbS ;

3) hepatite autoimune ;

4) cancer hepatocelular ce produce creșterea ASAT ;

5) hepatite de alte etiologii (etanolică, medicamentoasă) ;

6) schistosomiază.

Evoluția acestei forme este caracterizată prin reactivarea de 5—10 ori mai frecvent ca în formele *Ag*Hbe—, ASAT—.

Hepatită cronică AgHbe negativă, ASAT negativă 60% din cazuri

Nu prezintă nici un fel de replicare virală și nici nu există o creștere a ASAT ; în ser sau în ficat inflamația lipsește.

Există o posibilă reactivare, cu reapariția replicării virale *Ag*Hbe+ și creșterea ASAT.

Anual, la 11 % din cazuri are loc seroconversia.

EXPLORĂRI IMAGISTICE

EXPLORAREA ECOGRAFICĂ

Nu există modificări caracteristice pentru diagnosticul de hepatită cronică. Dar există explorare este absolut necesară, deoarece :

1) *permite* o apreciere a dimensiunilor ficatului și ale splinei ;

2) *exclude hepatomegaliile* circumscrise și poate cel mai adesea elucida și cauza acestora (coroborat și cu alte examinări — angiografie, Doppler, scintigrama cu hematii marcate) ;

3) *diagnostichează cu acuratețe hepatomegaliile* prin staza și dilatarea structurilor tubulare ce străbat ficatul — s. colestatic și s. de stază venoasă.

EXAMENUL TOMOCOMPUTERIZAT

Nu are indicații speciale pentru diagnosticul hepatitelor cronice.

Aportul special al acestei explorări se referă la diagnosticul bolilor hematologice și ale sistemului reticulocitar ce infiltrează ficatul, nu atât prin modificarea specifică structurii ficatului, ci prin evidențierea adenopatiilor și în alte teorii ce sunt inaccesibile examinării ecografice.

CLASIFICAREA HEPATOMEGALIILOR

HEPATOMEGALIILE CIRCUMSCRISE

Se întâlnesc într-o multitudine de afecțiuni primitive hepatice sau care afectează ficatul secundar.

Au etiologie inflamatorie sau tumorală (benignă sau malignă). Toate aceste leziuni au caracteristici ecografice și context clinic mai mult sau mai puțin aparte.

Abcesul hepatic :

— Parazitar — *Entamoeba histolitica ;*

— Microbian :

— *E. Coli ;*

— Streptococ ;

— Stafilococ ;

— *Proteus.*

Tumori hepatice :

— Benigne :

— adenoame hepatice ;

— formațiuni chistice (chiste hepatice ; chiste congenitale ; b. polichistică) ;

— hemangiom (capilar ; cavernos).

Scanned with OKEN Scanner

● *Diagnostic +*

1) Angiografia ;
2) Scintigrama cu hematii marcate Tc ;
3) Doppler ;
4) TC cu substanțe de contrast injectate.

— Maligne :

— hepatom
(diagnostic + prin angiografie) ; PBH, markeri tumorali ;
— metastaze hepatice.

HEPATOMEGALII PRIN LEZIUNI DIFUZE

Boli inflamatorii ale parenchimului și mezenchimului = hepatite cronice

a) Inflamații cronice difuze nespecifice.
b) Inflamații cronice granulomatoase :
— TBC ;
— Bruceloză ;
— Sifilis.
c) Leziuni hepatice, secundare unor afecțiuni inflamatorii intestinale (b. Crohn, rectocolita ulcerohemoragică).

Afecțiuni hematologice și ale sistemului reticulocitar (infiltrează ficatul cu celule străine)

a) Sarcoidoza
b) S. mieloproliferative :
— Poliglobulii ;
— Leucemia mieloidă.
c) Sindroame limfoproliferative — leucemia limfatică cronică.
d) Boala Hodgkin.
e) Metaplazia mieloidă cronică cu mielofibroză.

Afecțiuni ce se însoțesc cu depozitarea în exces a unor substanțe în hepatocit (± celule Kupffer)

a) Lipoidoze :
— B. Niemann — Pick ;
— B. Hand — Schuller — Cristian ;
— B. Gaucher.
b) Amiloidoza hepatică :
— Steatoza hepatică ;
— Hemocromatoza ;
— B. Wilson.

Toate trei produc și leziuni inflamatorii hepatice ce pot progresa spre ciroză hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Boli ale structurilor tubulare ce străbat ficatul

a) *S. colestază :*
— Extrahepatică (totdeauna obstacole) CBI dilatate ;
— Intrahepatică :
— cu obstacol — CBI dilatate ;
— fără obstacol — CBI nedilatate.
b) *S. stază venoasă în VCI+ vene suprahepatice :*
— Insuficiența cardiacă congestivă ;
— Pericardita constrictivă ;
— S. Budd — Chiari.

Ex. ecografic și ex. tomocomputerizat pot delimita afecțiunile ce evoluează cu hepatomegalie circumscrisă, de cele cu leziuni difuze.

Angiografia, scintigrafia hematiilor marcate cu Tc pot elucida natura formațiunii ce produce hepatomegalia circumscrisă.

Ecografia este foarte utilă în precizarea diagnosticului și cauzelor hepatomegaliilor difuze prin colestază sau stază venoasă, deci prin dilatarea structurilor tubulare ce străbat ficatul.

Dificultățile de diagnostic apar în hepatopatiile difuze inflamatorii, cele prin infiltrații cu celulele străine și hepatopatiile prin depozitarea excesivă a unor substanțe. În acestea examinarea ecografică nu are mare valoare diagnostică.

Numai PBH este în măsură să stabilească diagnosticul de hepatită cronică.

DIAGNOSTICUL HEPATITELOR CRONICE

Diagnosticul unei hepatite cronice necesită parcurgerea unor etape prezentate în figura 30.

CIROZE HEPATICE

Definiție

Este o afecțiune cronică a ficatului, ce evoluează un sindrom de hipertensiune portală și sindrom de insuficiență hepatocelulară.

Caracteristica histologică este distrucția parenchimului hepatic funcțional și înlocuirea cu noduli de regenerare și țesut fibros.

Aceste procese distructiv-reparatorii interesează difuz ficatul.

Insuficiența hepatică este rezultanta desființării parenchimului hepatic, ce este înlocuit prin noduli de regenerare sau/și fibroză. Nodulii de regenerare, deși uneori au chiar aparența unei structuri mult apropiate de a parenchimului hepatic normal, sunt niște conglomerări de hepatocite nefuncționale.

Nodulii regenerativi sunt afuncționali deoarece nu au relații topografice firești cu sinusoidale (polul vascular) și nici cu sistemul biliar secretor (polul biliar). Hepatocitele din nodulii regenerativi, deși pot avea aspect morfologic normal, ele nu-și vor realiza funcțiile.

Scanned with OKEN Scanner

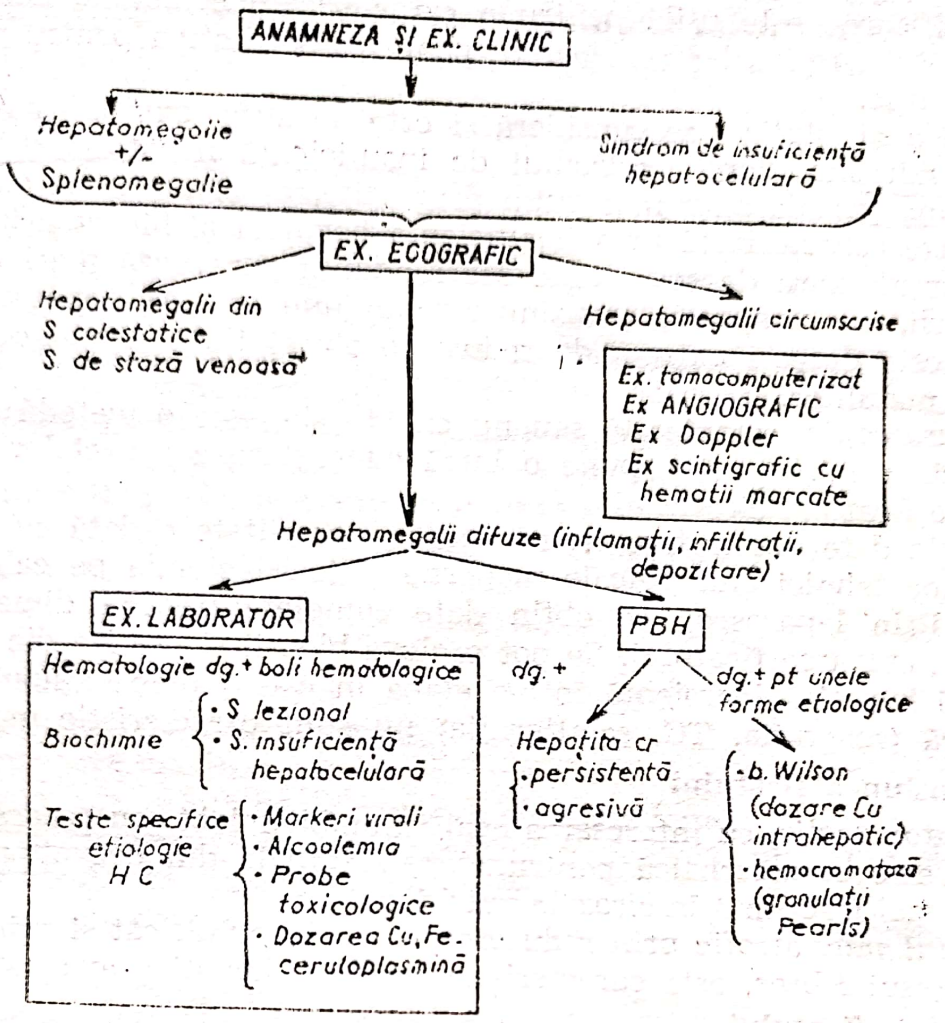


Fig. 30.

Nodulii regenerativi sunt răspunzători de sindromul de hipertensiune portală produs prin compresia capilarelor în sectorul postsinusoidal.

ASPECTE MORFOLOGICE

Rössle (1930) a precizat cele trei caracteristici morfologice ale cirozei, astfel :

1) parenchimul hepatic distrus ;
2) regenerarea compensatorie ;
3) neoformarea de țesut conjunctiv.

Toate trei au drept consecință distrugerea arhitecturii ficatului.

Se descriu, funcție de mărimea nodulilor regenerativi :

1) ciroza hepatică micronodulară : noduli < 3mm, foarte uniform distribuiți ; pot mima chiar un ficat normal structurat ;

2) ciroza hepatică macronodulară : noduli > 3 mm, uniform distribuiți ;

3) ciroza hepatică mixtă.

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea este utilă pentru o caracterizare completă, descriptivă, a procesului cirotic, dar și deoarece poate fi orientativă pentru prognostic și evoluție.

Fără a absolutiza, se consideră și este de altfel explicabil de ce, în formele micronodulare, sindromul de insuficiență hepatocelulară și hipertensiune portală sunt mai puțin pregnante, pe când forma cu macronoduli este caracterizată prin insuficiența hepatică și hipertensiune portală cu grad mare de severitate. Macronodulii generează mari anomalii circulatorii, cu compresie postsinusoidală ; numărul de hepatocite funcționale este deseori extrem de redus, de obicei fiind numai cele de la periferia nodulilor.

Laparoscopia, completată sau nu cu biopsie, este o metodă diagnostică foarte utilă. Ea presupune o bună cunoaștere a aspectelor macroscopice ale ficatului cirotic.

Aceste date descriptive au revenit în actualitate o dată cu introducerea unor tehnici chirurgicale moderne (colecistectomia pe cale endoscopică). Prin laparoscop se obțin date complete privind dimensiunea, structura, culoarea ficatului. Se pot preleva biopsii și preciza diagnosticul de ciroză hepatică incipientă într-o etapă în care datele explorărilor de imagistică (ecografia, TC, scintigrafia) nu sunt caracteristic modificate.

Dimensiunea ficatului

Hepatomegalia, cu interesarea egală a ambilor lobi sau oarecare asincronism, este caracteristică pentru etapele inițiale din dezvoltarea cirozei ; este mai frecventă în cirozele nutriționale.

Ficatul mic, atrofic prin reducerea parenchimului, cât și prin retracție prin țesut fibros, este caracteristic cirozelor hepatice avansate.

Suprafața ficatului

Explorarea ei permite vizualizarea nodulilor regenerativi. Funcție de dimensiunile nodulilor se disting :

— forma micronodulară (de obicei, ciroza nutrițională) ;
— forma macronodulară (de obicei, ciroza postnecrotică).

Se pot evidenția pe suprafața ficatului zone deprimate, cicatrice fibroase sechelare unor episoade de necroză acută.

Culoarea ficatului

— Ciroza hepatitică — nodulii sunt brun-roșietici ;
— Ciroza alcoolică — culoarea este portocalie ;
— Hemocromatoză — brun închis ;
— Ciroza biliară — ficatul este verde închis.

ETIOPATOGENIE

Alcoolul, virusurile hepatitelor *(B, δ, C)*, deficiența de α_1 — antitripsina, excesul de fier și cupru în plasmă, colestaza, medicația sunt considerați factori etiologici, pentru care s-a demonstrat acțiunea cirogenă.

ALCOOLUL

Acțiunea cirogenă a alcoolului este realizată prin mai multe mecanisme și, în primul rând, prin formarea unui metabolit toxic — acetaldehida.

Scanned with OKEN Scanner

Acetaldehida provine din oxidarea alcoolului de către alcoolodehidrogenază (din citoplasmă) și acetaldehiddehidrogenază (din citozoli). Se adaugă și unele enzime microzomiale (la alcoolicii cronici). Acetaldehida are :

— Efecte toxice directe pe organitele celulare și produce astfel :
— peroxidarea lipidelor ;
— lezarea microtubulilor ;
— Efecte :
— *inflamatorii* responsabile de hepatita acută alcoolică ;
— *de accelerare a fibrogenezei.*

Oxidarea alcoolului în microzomi se soldează cu un efect indirect ——→ utilizarea excesivă de O_2 ——→ hipoxie marcată în zonele lobului lângă terminarea venulei hepatice, adică în aria fiziologică cu o tensiune a O_2 foarte scăzută ——→ leziuni anoxice secundare.

Alte modalități de intervenție a alcoolului în cirogeneză sunt sindroamele de malabsorbție-maldigestie, datorate în principal :

— aportului alimentar scăzut ;
— pancreatitei etanolice.

Se manifestă cu :

— deficiență proteică ;
— deficiență de oligoelemente ;
— deficiența vit. B_{12}.

Au drept consecință boala hepatică de malnutriție.

Alcoolul generează **stenoză hepatică,** ce poate evolua spre ciroză hepatică, trecând prin etapa de steatofibroză.

Steatoza hepatică apare datorită alterării metabolismului lipidic (fig. 31).

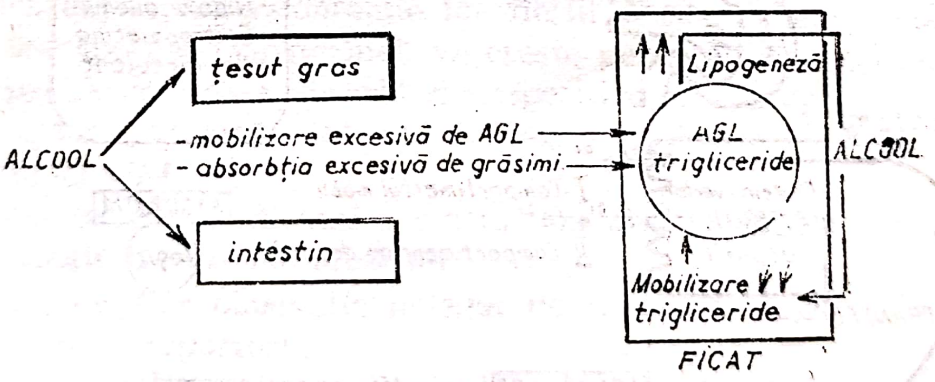


Fig. 31.

Alcoolismul cronic produce o deficiență a barierelor antiinfecțioase și, în primul rând, alterarea integrității mucoasei intestinale, la care se adaugă depresia sistemului imun. Astfel se explică frecvența infecțiilor cu virusuri hepatotrope, care au rol cirogen prin inflamația cronică perpetuată.

Consumul de alcool inhibă regenerarea hepatică și compromite reparația după orice tip de injurii : toxice, infecțioase, chirurgicale. În cirogeneză, contează, desigur, cantitatea zilnică consumată și intervalul de timp de la debutul utilizării alcoolului.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre consumatorii de alcool : (160 g/zi timp de peste 10 ani).
— 20% fac leziuni cirotice ;
— 40% au leziuni precirotice ;
— 40—50 % nu au leziuni hepatice.

S-a constatat că sensibilitatea la alcool este mai mare în prezența antigenelor HLA BW35, A28.

HEMOCROMATOZA

Definiție : este o ciroză hepatică ce apare datorită depunerii excesive de fier în hepatocit.

Afecțiunea este genetică cu transmitere autosomal recesivă, la cei cu antigen de histocompatibilitate HLA-A3, HLA-B14, HLA-B7.

Hemocromatoza primitivă

Patogenia hemocromatozei primitive presupune anomalii ale metabolismului fierului ce antrenează absorbția intestinală și depozitarea în celule.

Metabolismul fierului cuprinde mai multe etape (fig. 32).

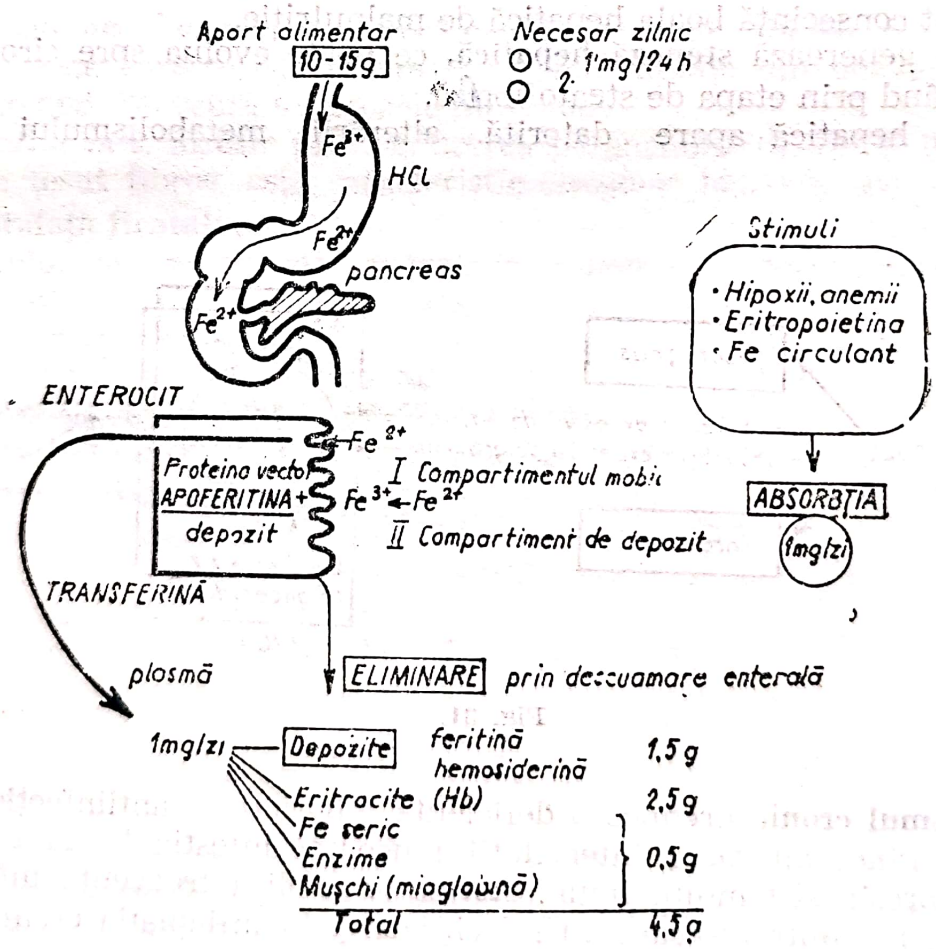


Fig. 32.

Absorbția fierului în enterocit este de aproximativ 1 mg/zi.

Absorbția poate fi augumentată sau va scădea funcție de stimulii ce de fapt semnalează date despre eritropoieză (hipoxia, anemiile, nivelul

Scanned with OKEN Scanner

seric al eritropoietinei, fierul circulant). Mecanismele intime nu sunt suficient cunoscute.

Eliminarea fierului nu poate constitui o supapă pentru eventualul exces absorbit. Fierul se elimină în cantitate foarte mică prin descuamarea enterocitelor, a fanerelor, prin urină, prin sângele menstrual. Deci, eliminarea nu intervine în reglarea nivelului seric.

Transportul în plasmă. Fierul este legat de siderofilină (transferină) 95% iar 5% de alți transportori. Nivelul normal al siderofilinei este de 250—400 μg %.

Fierul este utilizat în sinteza *hemoglobinei* (2,5 g) a unor *enzime celulare* și a *mioglobinei* (0,5 g). Aproximativ 1,5 din conținutul de fier al organismului este depozitat ca feritină și hemosiderină în *măduva osoasă* (2/3), *ficat* și *splină* (organele de depozit).

Ficatul se interpune între intestin, unde are loc absorbția fierului, și țesuturile ce-l vor utiliza. Fierul hepatic este depozitat ca feritină și hemosiderină în hepatocit și poate fi foarte ușor mobilizat pentru a fi utilizat.

Splina reține fierul în celulele reticulare ale endoteliilor. Acest fier provine din hemoliza fiziologică a eritrocitelor urmată de degradarea moleculei de hemoglobină.

Mecanismul de penetrare a fierului în celule a fost studiat pentru hepatocit, constatându-se :

1) endocitoza facilitată de receptori pentru transferină. Pe această cale cantitatea ce penetrează în celula hepatică poate fi controlată, evitându-se depozitarea în exces ;

2) absorbția nespecifică din faza lichidă ;

3) endocitoza nemediată de receptori.

Prin mecanismele 2 și 3 penetrează fierul nelegat de transferină. De aceea, dacă există hipersideremie iar fierul plasmatic excedează capacitatea de transport a transferinei, va crește penetrarea în celule (inclusiv celula hepatică) pe calea absorbției nespecifice și a endocitozei nemediată de receptori. Această cantitate nu poate fi „controlată" și deseori se depozitează excesiv.

În hemocromatoza idiopatică există mai multe categorii de anomalii :

— absorbția intestinală crescută ;

— exces de fier plasmatic nelegat de transferină : > 30% din fier circulă cu alți transportori ;

— depozitarea excesivă a fierului în hepatocit (și alte țesuturi).

În hemocromatoza idiopatică s-a decelat o deficiență în penetrarea fierului în hepatocit prin endocitoza mediată de receptorii pentru transferină.

Deoarece în hemocromatoza primitivă acest mecanism este deficitar, absorbția excesivă prin celelalte 2 căi este necontrolată și va conduce la supraîncărcarea hepatocitului. Fierul produce leziuni ale hepatocitului.

Excesul de fier plasmatic este urmat de o depozitare excesivă, cu leziuni tisulare și fibroză în :

— Ficat ——→ ciroză hepatică micronodulară : adenocarcinomul este foarte frecvent.

— Pancreas ——→ diabet zaharat (leziuni ale celulelor β).

Scanned with OKEN Scanner

— Miocard ⟶ insuficiență cardiacă congestivă (>30% din bolnavi); substratul este o cardiomiopatie congestivă dilatativă;
⟶ aritmii severe la > 50% din cazuri; ECG, frecvent se consemnează o amplitudine foarte mică a complexelor.

— Articulații ⟶ 1/3 din cazuri, există artropatii localizate astfel:
— metacarpofalangian I, II, III;
— interfalagian proximale;
— coxale.

Mai caracteristică este leziunea de condrocalcinoză.

— Glande ⟶ depunere de fier în:

— *hipofiză* și *hipotalamus* ⟶ sindrom de insuficiență hipofizară cu scăderea tuturor gonadotropilor în ser (LH, FSH, uneori și TSH și STH);

— suprarenale ⟵ insuficiență suprarenaliană cu aldosteron seric scăzut = hipoaldosteronism primar.

— tegumente ⟶ depunere de fier ca hemosiderină ⟶ subțierea tegumentelor și stimularea melanocitelor ⟶ tegumente hiperpigmentate = diabet bronzat.

Hemocromatoze secundare

Se dezvoltă în hemopatii și hepatopatii alcoolice.

Hemopatii:

1) *Anemii hemolitice* cronice *(talasemia și sferocitoza)* cu hemoliză masivă și eliberarea excesivă de fier, ce este captat de hepatocit. Se produce o deficiență relativă de fier, cu *hiperabsorbție secundară intestinal.*

2) Anemii prin insuficiența măduvei, indiferent de cauză (insuficiență renală cronică, anemii aplastice), ce necesită transfuzii repetate. S-a estimat că > 60 de transfuzii înseamnă de acum hemocromatoză secundară, deoarece 50 ml sânge conțin ≈ 250 mg fier.

3) Anemii refractare sideroblastice sau anemiile congenitale diseritropoietice produc hemocromatoze secundare prin mai multe mecanisme:

— hemoliza eritroblaștilor și reticulocitelor;
— creșterea activității eritropoietice și hiperabsorbția de fier inzartrie);
— transfuzii de sânge (aport crescut de fier).

Hepatopatiile alcoolice se însoțesc de hemocromatoze deoarece:

— transferina serică este scăzută (în insuficiența hepatică scade sinteza) și va fi suprasaturată în fier;
— unele băuturi acoolice conțin fier excesiv;
— există o hemoliză cronică;
— alcoolul crește absorbția intestinală a fierului.

Uneori este foarte greu de deosebit hemocromatoza secundară de o hemocromatoză primară.

Scanned with OKEN Scanner

BOALA WILSON

Se caracterizează printr-o depunere excesivă de cupru în hepatocit, cu apariția de leziuni hepatice tip ciroză. Afecțiunea are o transmitere ereditară, autosomal recesivă.

Patogenie. Datorită absenței genetice a ceruloplasminei (proteină transportoare a cuprului, sintetizată de ficat), cuprul plasmatic se elimină excesiv prin rinichi și se depune în *nucleii bazali cerebrali, ficat și cornee* producând leziuni.

Metabolismul normal al cuprului (fig. 33).

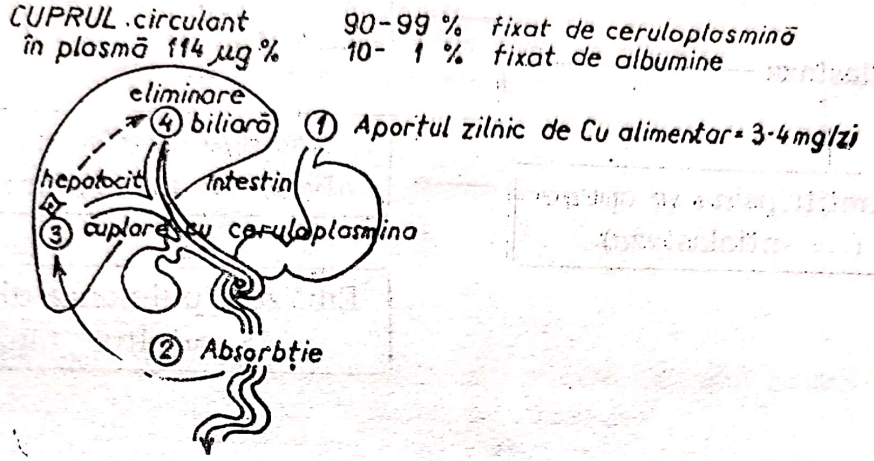


Fig. 33.

Dacă ceruloplasmia este scăzută, fixarea pe albumine fiind slabă, crește nivelul seric al cuprului, cât și depozitarea în diverse țesuturi.

1) Cuprul în exces —→ Anemie hemolitică acută.

2) Cuprul în exces se va depune în :

— nucleii lenticulari de la baza creierului (s. extrapiramidal ; dizartrie) ;

— ficat = ciroză hepatică ;

— cornee = inel Kayser-Fleischer.

3) Cuprul în exces se va elimina renal și va produce leziuni tubulare cu eliminări crescute de aminoacizi, fosfați și glucoză în urină.

DEFICIENȚA DE α_1 -ANTITRIPSINĂ

α_1-antitripsina = glicoproteină sintetizată de ficat ce reprezintă 90 % din globulinele serice și care intervin ca antienzimă = antiprotează.

Producția de α_1-antitripsină este controlată genetic printr-un sistem de 24 alele Pi (protease inhibitor). Populația normală este constituită din homozigoți pentru alele M și fenotipul normal este descris ca PiMM.

Cei cu secreție deficitară asociază alelele Z. Homozigoții (PiZZ) au secreția de α_1 — antitripsină foarte scăzută (20% din normal), iar heterozigoții (PiMZ), au aproximativ 60% din valoarea normală serică.

Carența α_1 -antitripsinei va genera o creștere a activității sistemului proteazelor tisulare, producând astfel inflamație cronică hepatică cu dezvoltarea cirozei și pulmonară cu emfizem prin distrucția țesutului elastic.

Scanned with OKEN Scanner

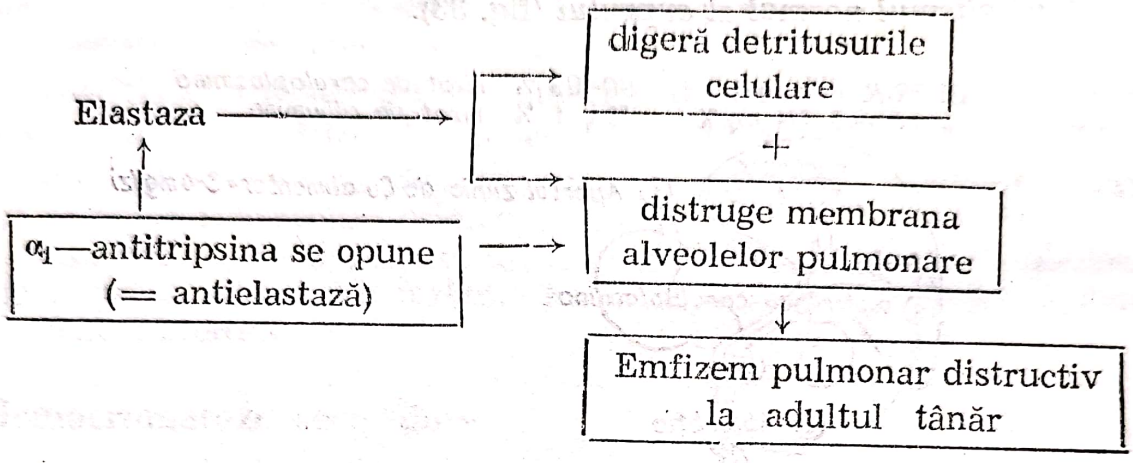
Leziuni hepatice asociate deficienței de α_1-antitripsină sunt :

1) *hepatita neonatală* cu icter colestatic în prima lună de viață ce se poate transforma în s. de colestază permanentă și generează, în timp, ciroza hepatică precoce ;

2) ciroza cu debut în a 2-a copilărie sau adolescență.

Patogenia leziunilor pulmonare. Carența de α_1-antitripsină = absența mecanismelor de protecție alveolare față de infecții.

Exsudatul inflamator cu leucocite macrofage eliberează endoproteaze — elastaza care digeră detritusuri și distruge suportul elastic al alveolei.



MEDICAȚIA (SUBSTANȚE CHIMICE)

Medicamentele sunt incriminate în cirogeneză (ca și alte substanțe chimice de altfel), prin două categorii de mecanisme :

Direct : produc necroză hepatocitară (hepatotoxicitate directă) sau colestază (leziuni ale epiteliilor biliare în cursul eliminării). Leziunile sunt produse de substanța utilizată sau de produșii intermediari ce apar în cursul metabolizării acesteia în hepatocit.

Indirect, prin mecanisme de hipersensibilizare fie la substanța utilizată, fie la produșii metabolici ai acesteia. Mecanismul de hipersensibilizare se manifestă ca citotoxicitate la nivelul hepatocitului sau al canaliculelor biliare, cu necroză sau colestază.

Ceea ce este particular pentru acest tip de leziune, este independența față de doza medicației administrate, existența unui interval liber între administrarea dozei și apariția leziunilor hepatice, iar histologic, prezența eozinofilelor în infiltratul inflamator.

CIROZA BILIARĂ

Atât date clinice, cât și experimentale au demonstrat posibilitatea dezvoltării unei ciroze hepatice, secundar sindromului de colestază cronică ce apare în variate afecțiuni.

Ciroza biliară primitivă are drept caracteristică prezența inițial (la debut), a unei colangite cronice nesupurative. Aceasta evoluează cu dis-

Scanned with OKEN Scanner

trucția căilor biliare mici, intrahepatice și dezvoltă o colestază cronică. Ulterior, sunt afectate și hepatocitele, în procese similare cu cele descrise în orice tip de ciroză (necroză — fibroză — regenerare).

Patogenia leziunilor epiteliului ductular este puțin cunoscută, dar există argumente ce susțin mecanisme autoimune.

C.P.B. trebuie diferențiată de cirozele biliare secundare. Diagnosticul corect poate fi punctul de plecare pentru un tratament ce oprește evoluția cirogenă, în formele secundare.

C.B. secundare se dezvoltă în :

1. *Afecțiuni cu blocaj parțial al fluxului biliar*
   a) Boli congenitale (atrofia căilor biliare)
   b) Boli idiopatice :
   — colangita scleroasă primitivă
   — caroli
   c) Boli cu obstrucție prin :
   — calculi
   — tumori
   — stenoze
2. *Afecțiuni ce evoluează cu inflamație — infecția căilor biliare*
   d) Angiocolite secundare fistulelor biliodigestive
   e) Angiocolite din anastomoze biliodigestive
   f) Angiocolite postpapilosfincterotomie

Patogenia cirozei biliare primitive este foarte complexă și încă neelucidată. În ciroza biliară primitivă s-au descris o serie de tulburări imune și autoimune, unele ce par a avea legătură cu patogenia bolii, altele nu.

1) Celulele Kupffer au un defect de epurare a complexelor imune circulante datorat blocării receptorului C_3b printr-un *AC* blocant de receptor.

Consecința este creșterea complexelor imune circulante.

2) *Complementul seric este activat,* atât pe calea clasică, cât și pe calea alternă. Probabil că această activare se datorează complexelor imune circulante în exces.

Complementul seric activat participă la dezvoltarea leziunilor de colangită nesupurativă distructivă, leziune ce caracterizează C.B.P.

3) Fenomenele autoimune ce apar în C.B.P. au ca substrat o defecțiune a setului limfocitelor *T* supresor, a cărui activitate este scăzută. Astfel se explică *excesul de activitate a limfocitelor B*, cu sinteza de imunoglobuline *(IgM)* și lipsa de supresie a clonelor responsabile de autoimunizare.

Procesele de autoimunizare „scăpate" de sub control sunt responsabile de sinteza unei multitudini de anticorpi și autoanticorpi.

Scanned with OKEN Scanner

De altfel, CBP se asociază cu afecțiuni autoimune extrahepatice (LED, tiroidită, sclerodermia, PCE, acidoza tubulară renală, s. Sjögren etc.).

Dintre autoanticorpi, anticorpii antimitocondriali, prezenți în proporție de 90%, au mare valoare diagnostică.

4) *Leziunile tisulare ductulare hepatice* sunt similare cu cele cronice ce apar în organisme, ca răspuns la grefe (chronic graft host disease — C.G.H.D.) și sunt produse prin efectul citolitic al limfocitelor.

În C.B.P. s-au descris și anomalii hormonale. Afecțiunea debutează de obicei la femei, postmenopauzal. Deci, probabil nivelul estrogenilor serici are o importanță patogenică.

Sunt de luat în considerație și factorii genetici. Astfel, C.B.P. se întâlnește frecvent la purtătoarele de antigen de histocompatibilitate HLA DR8.

Încercând o sinteză a unor mecanisme :

1. Clearance Kupfferian scăzut.
↓
2. Complexe imune ↑ ↑ circulante ——→ complexe imune eliminate prin căile biliare.

3. Activarea complementului seric → leziuni tisulare
→ leziuni ale canaliculelor biliare

4. Limfocite *T* supresor ↓ ↓ ——→ autoimunizare.

CLINICA CIROZELOR HEPATICE

60% din pacienți se adresează medicului pentru acuze legate de ciroză sau de complicații (icter, ascită).

În 20% din cazuri, diagnosticul este incidental.

În 20% din cazuri, diagnosticul este stabilit după autopsie.

Se desprinde concluzia că, uneori, chiar în faze avansate, ciroza hepatică poate fi greu de diagnosticat deoarece este paucisimptomatică.

Clinica rezultă din suma mai multor sindroame.

SINDROAME COMUNE

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ HEPATOCELULARĂ

— Sinteza scăzută de :
— albumine ——→ *s. edematos ;*
— factori de coagulare ——→ *s. hemoragic ;*
— uree din NH_3 ——→ NH_3 predispoziție la encefalopatie amoniacală cronică ;

Scanned with OKEN Scanner

— săruri biliare *(steatoree* și s. *malabsorbție).*
— Funcția de inactivare și eliminare scăzută, cu consecințe :
— aldosteron seric ↑ ——→ *s. edematos ascitic ;*
— estrogeni serici ↑ (——→ *ginecomastie ; steluțe vasculare ; angioame ; atrofii testiculare ; oligomenoree).*

SINDROMUL DE HIPERTENSIUNE PORTALĂ

Sindromul de hipertensiune portală ——→ circulație venoasă colaterală.

a. Shunturi portosistemice responsabile de :
— hemoragii digestive superioare ;
— encefalopatia portosistemică ;
— infecții sistemice frecvente (sistemul Kupffer este shuntat) ;
— oscilații ale coagulării sanguine (endotoxinele pătrund în circulație și produc C.D.I.).

b. Splenomegalie de stază cu s. de pancitopenie secundar.

c. Scăderea (contracția) volumului plasmatic eficient.

TULBURĂRILE ELECTROLITICE

Sunt caracterizate de reabsorbția de Na în tubii renali care, însă, nu demult era considerată exclusiv apanajului cirozelor avansate. În prezent s-a constatat că în cirozele hepatice există o reabsorbție marcată de Na (și H_2O) foarte precoce.

Factorii ce induc acest fenomen sunt mult studiați și încă foarte controversați. S-a incriminat astfel *sindromul de hipertensiune portală:*

a) *intrahepatic* produce, datorită hipertensiunii capilare, deci foarte precoce, o transsudare lichidiană și a proteinelor în spațiile Disse ——→ limfă formată excesiv și reabsorbită ——→ dilatarea canalului toracic ce o drenează.

Când acest proces depășește capacitatea de preluare a canalului toracic ——→ dilatarea vaselor limfatice subcapsular ——→ limfa ce trece în interstițiu — wipping liver = transsudarea limfei în peritoneu ——→ deficitul volumului plasmatic circulant (underfilling) ——→ receptorii de volum sesizați ——→ reabsorbția renală a Na.

b) *extrahepatic* (prehepatic), datorită hipertensiunii portale, apare o expansiune a vaselor splanhnice cu hipersechestrare splanhnică ——→ deficit al volumului plasmatic circulant, cu aceleași consecințe, adică sesizarea receptorilor de volum.

Mai intervin și *alți factori* în procesul reabsorbției :

1) *factori hormonali sistemici :*
— aldosteron plasmatic crescut (nedegradat în ficat) ——→ va crește reabsorbția de Na ;

Scanned with OKEN Scanner

— factorul natriuretic atrial este scăzut, datorită expansiunii volumului plasmatic, secundar retenției de Na.

Deci, scăderea sintezei factorului natriuretic este un eveniment ce intervine nu inițial ci tardiv, dar întreține retenția de Na. Factorul natriuretic are ca acțiune eliminarea excesului de Na, fără a modifica filtratul glomerular.

2) *factori hormonali locali intrarenal :*

— sinteza prostaglandinelor ce modelează fluxul intrarenal este *scăzută ;*

— *prekalicreina,* precursorul kalicrein-kininei ce modelează fluxul intrarenal, este scăzută de asemenea.

3) *alte substanțe neurohormonale* — catecolaminele ↑ ↑.

Volumul sanguin central este scăzut ⟶ excitarea receptorilor cardiopulmonari ⟶ activitatea SNS crescută (catecolamine circulante mult crescute)

Catecolaminele cresc în plasmă, datorită excitării receptorilor de volum. Ele au acțiune :

— directă pe circulația renală (vasospasm al arteriolei aferente) ;

— prin sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Tabelul următor sintetizează sindroamele clinice comune cirozelor.

Sindroame clinice comune cirozelor

I. SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ HEPATOCELULARĂ

1. ⟶ ↓ ↓ Sinteze
— albumină ↓ ⟶ sindrom edematos
— factori coagulare ↓ ⟶ sindrom hemoragipar
— uree ↓ (din NH_3) ⟶ encefalopatie amoniacală
⟶ Sinteza și secreția sărurilor biliare ↓ ↓ ⟶ steatoree
2. ⟶ Funcția de inactivare și eliminare biliară ↓
— aldosteron ↑ ⟶ sindrom edematos
— estrogen ↑

II. SINDROMUL DE HIPERTENSIUNE PORTALĂ

⟶ Shunturi portosistemice :
— varice esofagiene ⟶ hemoragii digestive superioare
— encefalopatie amoniacală
— infecții sistemice frecvente
— labilitatea coagulării sângelui (hipercoagulare ⟶ consum de factori hipocoagulare).
⟶ Splenomegalie de stază ⟶ s. pancitopenic.

III. TULBURĂRI ELECTROLITICE

Reabsorbția Na crește (fig. 34)

Scanned with OKEN Scanner

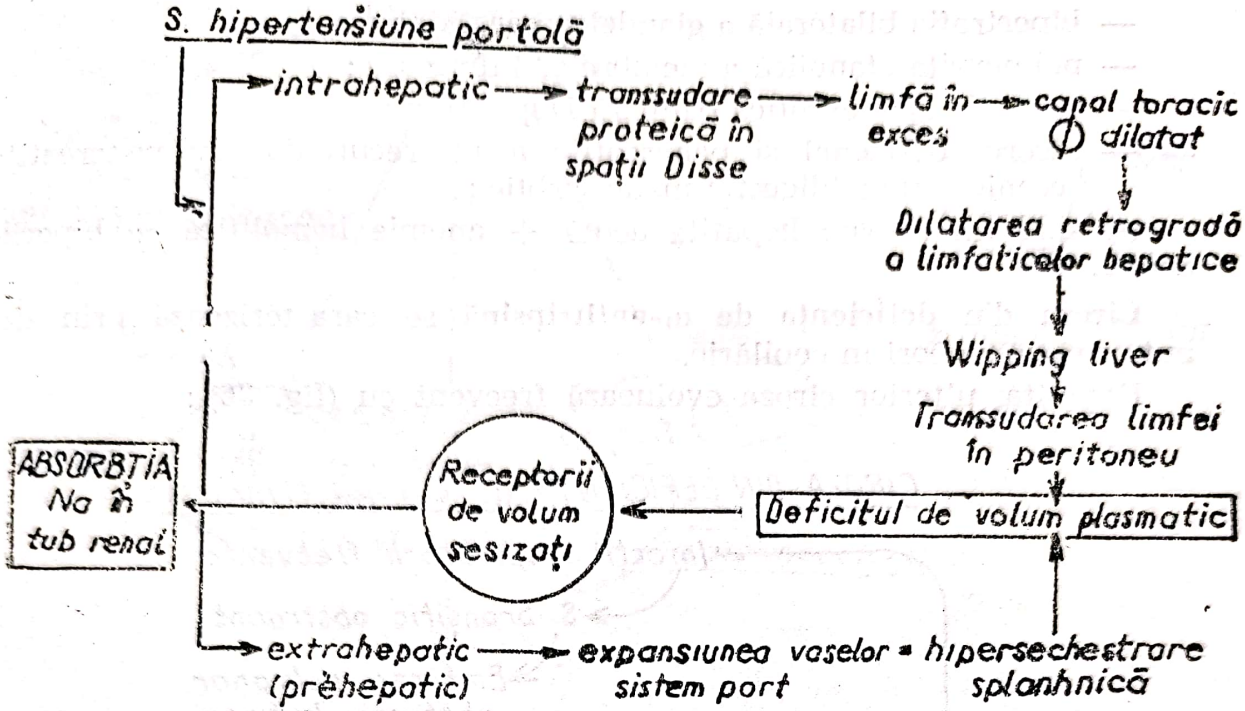


Fig. 34.

SIMPTOMELE PARTICULARE FUNCȚIE DE FACTORII ETIOLOGICI

Există și o serie de caracteristici, particularități clinice în cirozele hepatice, proprii factorilor etiologici, ce produc afecțiunea.

Ciroza alcoolică asociază (fig. 35) :

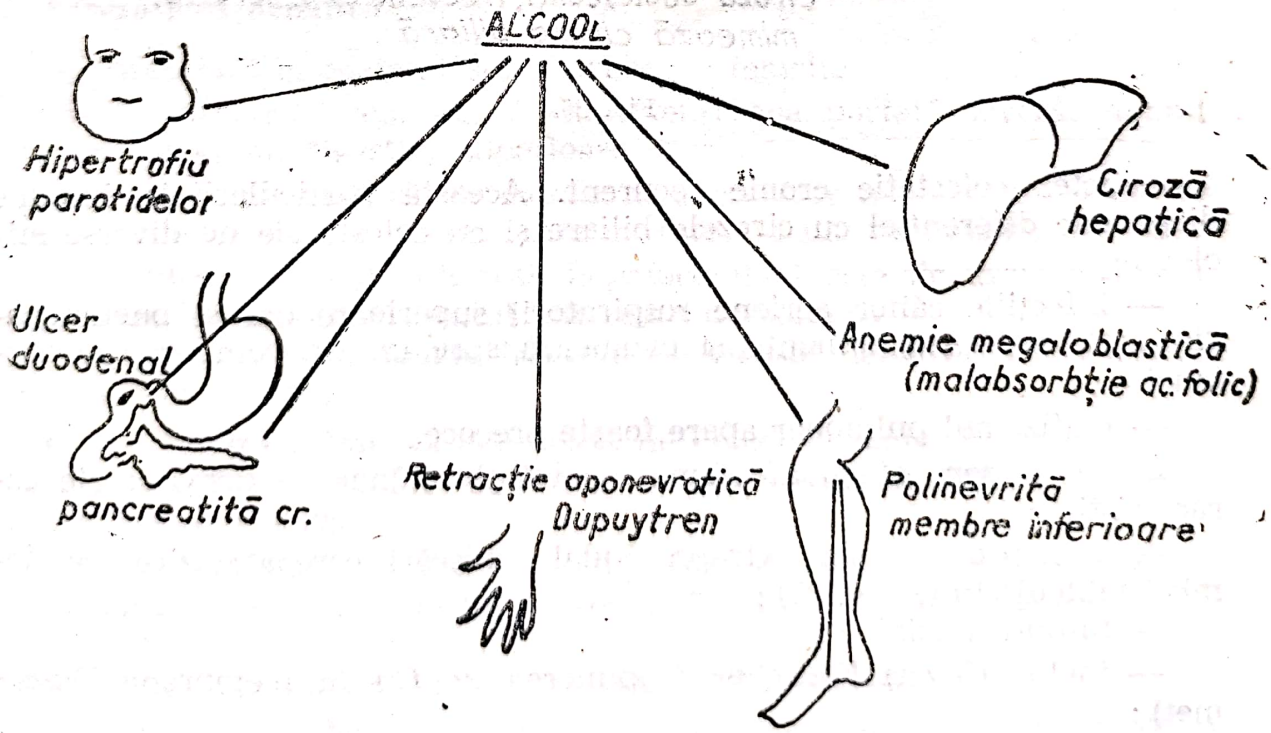


Fig. 35.

— hipertrofia bilaterală a glandelor parotide ;
— polinevrita etanolică a membrelor inferioare ;
— retracția aponevrotică palmară Dupuytren ;
— ulcerul duodenal și pancreatita acută recurentă sau pancreatita cronică cu maldigestie-malabsorbție ;
— sindrom Zieve : hepatita acută + anemie hemolitică + hiperlipemie.

Ciroza din deficiența de α_1-antitripsină se caracterizează prin debut precoce, uneori în copilărie.

Hepatita, ulterior ciroza evoluează frecvent cu (fig. 36) :

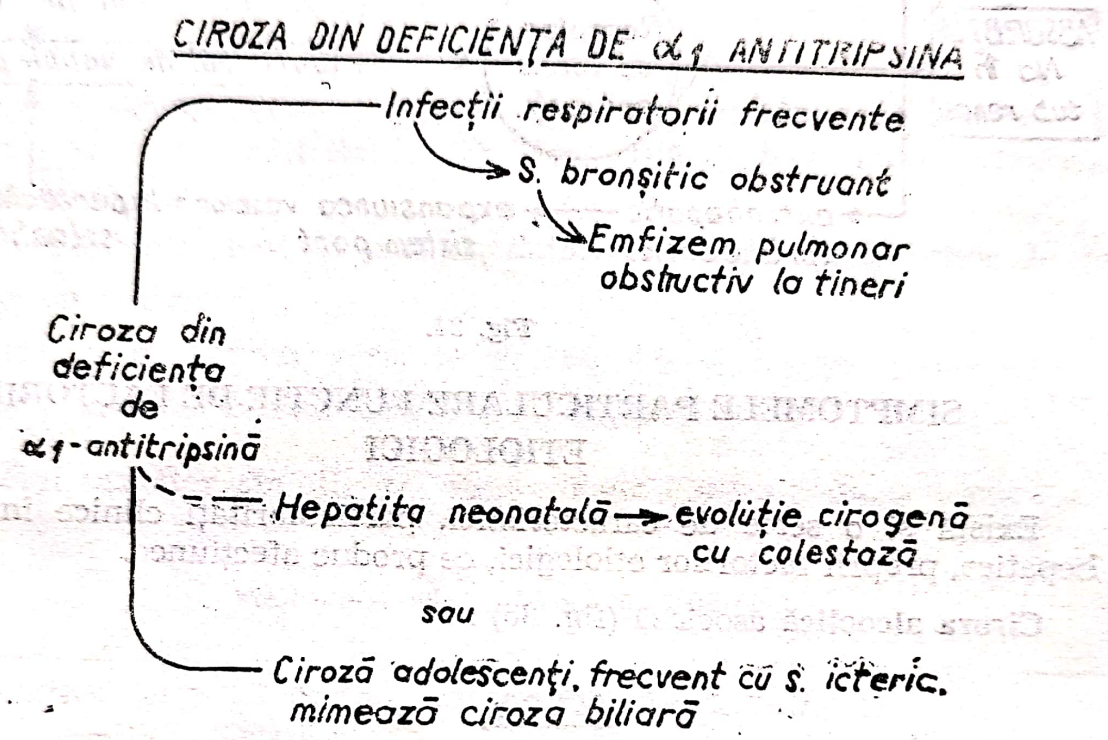


Fig. 36.

— icter colestatic cronic recurent. Această particularitate impune diagnostic diferențial cu cirozele biliare și cu colestazele de diverse etiologii ;

— infecțiile căilor aeriene respiratorii superioare dar și pneumopatia sunt frecvente, trenante și evoluează spre un sindrom bronșic obstructiv ;

— emfizemul pulmonar apare foarte precoce.

Boala Wilson este o afecțiune a adultului tânăr cu următoarele caracteristici :

— s. neurologic tip extrapiramidal ; mișcări coreoatetozice, ce domină tabloul clinic (fig. 37) ;
— tulburări psihice ;
— inelul Kayser-Fleischer (depunerea de Cu în membrana Descemet) ;
— artropatii periferice ;
— anemie hemolitică ;

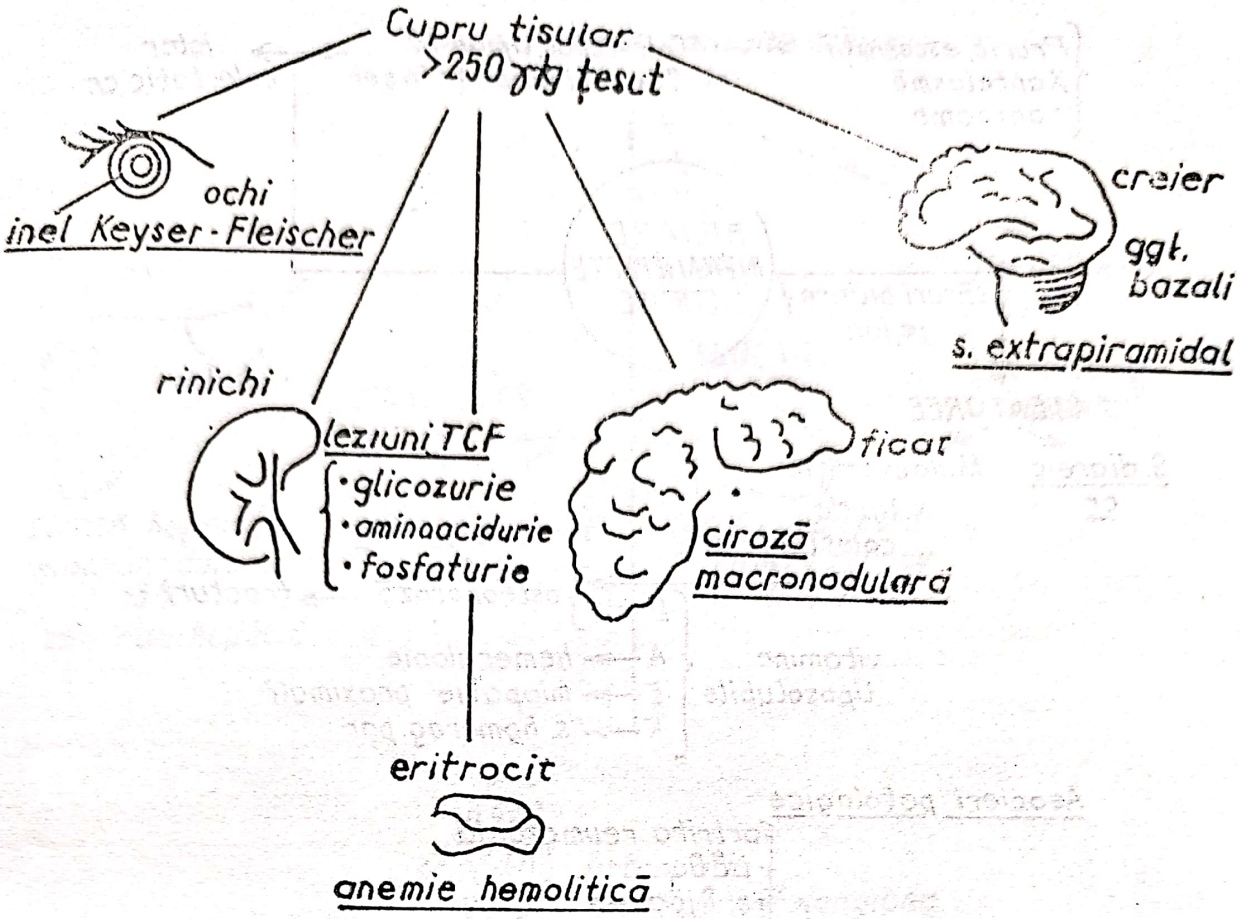


Fig. 37.

— leziuni ale tubilor renali cu eliminări excesive de aminoacizi, glucoză, fosfați.

Ciroza post-hepatică :

— Afectează în egală măsură bărbații și femeile.

— Evoluția este marcată de hipertensiunea portală severă, complicată cu hemoragii digestive superioare.

Această particularitate se datorează necrozelor masive din etapa hepatitei acute urmate de regenerare ce este tip macronodular.

— Sindromul de insuficiență hepatocelulară este de asemenea marcat, din aceleași motive : ficatul este redus de volum.

— Hepatomul este foarte frecvent — virusul hepatitic are o acțiune oncogenă cunoscută.

Ciroza biliară primitivă debutează de obicei la femei în preajma menopauzei. În fazele inițiale tabloul clinic este necaracteristic, dar ulterior se conturează (fig. 38) :

— icter colestatic cronic recurent. Deseori sunt evidente xantoamele și xantelasma, ca și leziunile de grataj tegumentare, datorate unui prurit cronic ;

— sindromul diareic cronic cu steatoree moderată ;

— osteoporoza, hemeralopia, sindromul hemoragipar cutaneo-mucos, datorate malabsorbției vitaminelor A, D, E, K.

Scanned with OKEN Scanner

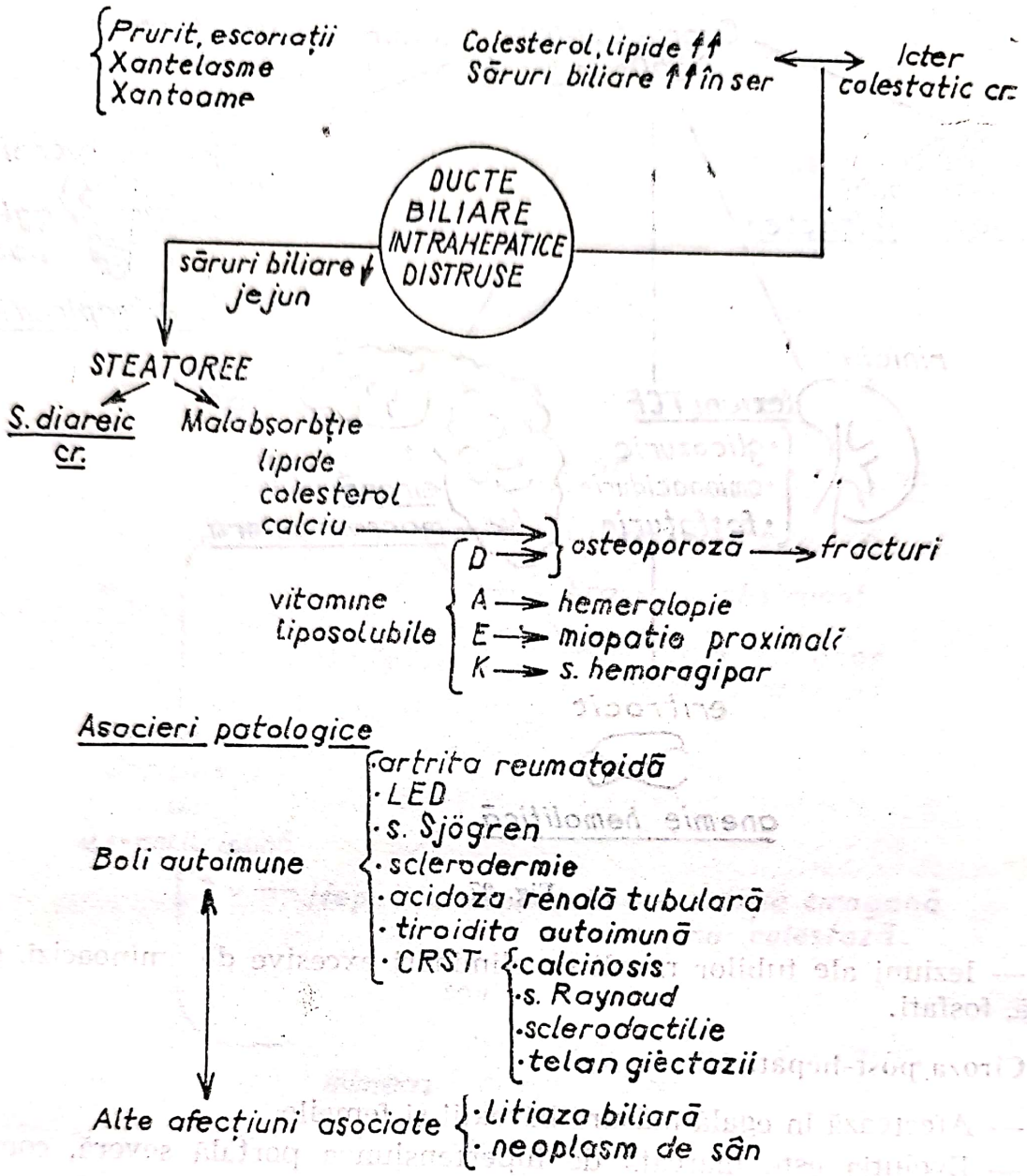


Fig. 38. Ciroza biliară primitivă — clinica.

Hemocromatoza idiopatică este mai frecventă la bărbaţi după 40 de ani. Uneori este greu de diferenţiat de ciroza alcoolică, dar există unele particularităţi sugestive pentru diagnostic (fig. 39) :

— hiperpigmentarea tegumentelor ce au aspect de tegumente bronzate ;

— diabet zaharat asociat ;

— insuficienţă cardiacă dreaptă (prin cardio-miopatie) cu frecvente aritmii (fibrilaţie atrială) ;

— insuficienţe pluriglandulare mai pregnante faţă de cele ce se descriu de obicei în cirozele avansate (atrofia testiculară, hipocorticism, hipopituitarism) ;

— artropatiile sunt frecvente (gonartroză, artroză coxofemurală, artroze metacarpofalangiene).

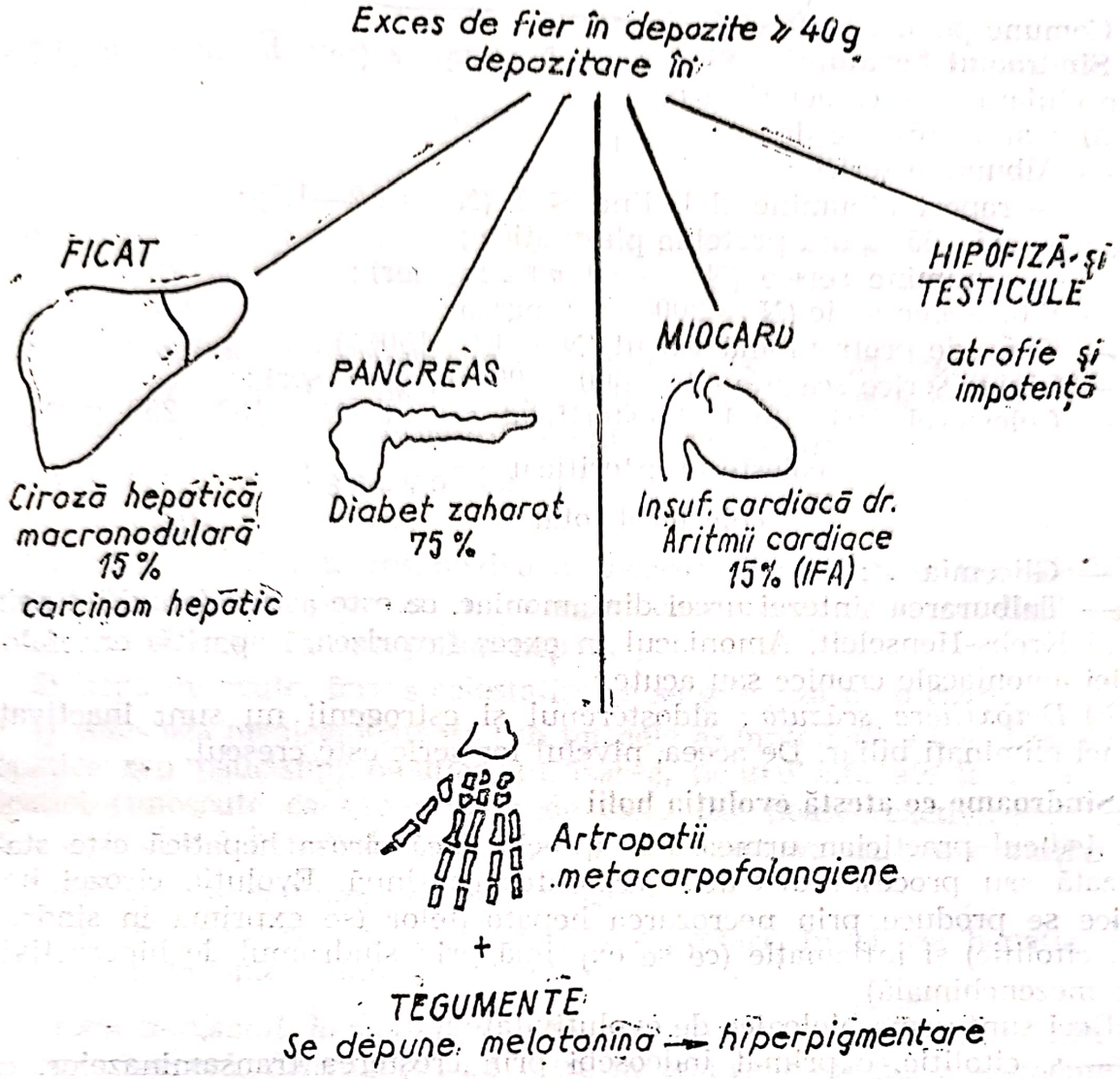


Fig. 39. Hemocromatoza — clinica.

H.C.I. deseori se confundă cu ciroza alcoolică, deoarece și alcoolismul cronic poate evolua cu hemoliză cronică și hipersideremie prin absorbția enterală crescută a fierului. Este de reținut că în ciroza alcoolică și diabetul este frecvent iar cardiopatia etanolică, deseori cu evoluție severă, trece neobservată până când apar semnele insuficienței cardiace drepte sau tulburările de ritm cardiac.

De asemenea, sindromul de insuficiență pluriendocrină este comun ambelor afecțiuni.

Diferențierea corectă a celor două tipuri de ciroză este un deziderat ce are consecințe în evoluția terapeutică.

LABORATOR

Probele de laborator pot fi grupate în sindroame ce sunt comune tuturor cirozelor și probe specifice. Astfel și diagnosticul se elaborează în două etape : *diagnosticul de ciroză hepatică* și, ulterior, diagnosticul etiologic.

SINDROAME COMUNE

Comune pentru toate cirozele sunt :

Sindromul hepatopriv. Sindromul hepatopriv (sau de insuficiență hepatocelulară) este caracterizat prin :

a) Sinteze scăzute de :

— Albumine serice :
  — raport albumine/globuline < 1 (N = 1,2—1,5) ;
  — 55—65 % din proteine plasmatice ;
  — albumine serice (N ——→ 4 g %/ml ser) ;
— Fibrinogen seric (N = 200—500 mg%) ;
— Timp de protrombină scăzut (N = 12", 100%) ;
— Lipide serice scăzute (N = 600—800 mg%/ml ser) ;
— Colesterol seric total și esterificat scăzut (N = 180—250 mg%).

$$\frac{\text{colesterol esterificat}}{\text{colesterol total}} = 0{,}7—0{,}8 ;$$

— Glicemia ↙;
— Tulburarea sintezei ureei din amoniac, ce este astfel detoxifiat prin ciclul Krebs-Henseleit. Amoniacul în exces favorizează apariția encefalopatiei amoniacale cronice sau acute.

b) Detoxifiere scăzută : aldosteronul și estrogenii nu sunt inactivați și nici eliminați biliar. De aceea, nivelul lor seric este crescut.

Sindroame ce atestă evoluția bolii

Medicul practician urmează a aprecia dacă ciroza hepatică este stabilizată sau procesul distructiv-reparator continuă. Evoluția cirozei hepatice se produce prin necrozarea hepatocitelor (se exprimă în sindromul citolitic) și inflamație (ce se exprimă prin sindromul de hiperactivitate mezenchimală).

Deci sunt urme biologice de evolutivitate :

— s. citolitic, exprimat îndeosebi prin creșterea transaminazelor, ca și prin creșterea LDH și a fierului seric ;
— s. de hiperactivitate mezenchimală (în electroforeza proteinelor serice, fracția gammaglobulinelor este crescută).

Sindromul citolitic

— GOT și GPT, valori normale 20 u.i./ml, GOT/GPT = 1,3 = raportul de Rittis ;
— LDH are 5 izoenzime (LDH_1 = 30—45% ; LDH_3 = 4—17% ; LDH_5 = 0,5 % ; LDH_2 = 40—60 % ; LDH_4 = 0—8 %).

LDH_1 crește în infarct miocardic, iar LDH_5 în hepatite acute, cronice, ciroze hepatice ;

— Fierul seric : 90—130 γ %.

Sindromul de hiperactivitate mezenchimală

Electroforeza proteinelor serice :

		Valori relative	*Valori absolute*
Normal	— albumine	= 58,6 ± 3%	4—5 g%
	— globuline	α_1 = 5,4 ± 0,9%	0,3%
		α_2 = 7,5 ± 1,5%	0,5%
		β = 12,5 ± 1,6%	1,0%
		γ = 16,0 ± 2,8%	1,2%

Scanned with OKEN Scanner

În hepatitele cronice, α_1 — globulinele cresc.

În ciroza hepatică, albuminele scad iar gammaglobulinele cresc, încât

$$\text{raportul } \frac{\text{albumine}}{\text{globuline}} = 1{,}2—1{,}5 \text{ scade.}$$

Sindromul colestatic, prezent constant în C.B. primitive și secundare, trebuie interpretat cu multă prudență în afara acestor afecțiuni, deoarece poate semnala :

1) o afecțiune cu răsunet pe căile biliare, ce nu are legătură etiologică cu ciroza hepatică, dar se suprapune și îi agravează evoluția. Ex. :

— boli pancreatice (pancreatita cronică și neoplazii) ;

— litiaza și neoplasmele căilor biliare ;

— colangite, angiocolite.

Colestaza acută este responzivă de necroze hepatocitare, iar colestaza cronică accelerează procesul inflamator cu caracter invaziv distructiv.

2) dezvoltarea unui neoplasm hepatic ;

3) hepatite acute, forme colestatice ce se grefează pe o ciroză ;

4) colestaza medicamentoasă ; în formele asimptomatice ale cirozei hepatice sau paucisimptomatice, utilizarea, pentru alte afecțiuni, a medicației cunoscute ca generatoare de colestază, poate reactiva sau „demasca" o ciroză hepatică latentă și, în orice caz, va agrava evoluția.

Sindromul hematologic de pancitopenie.

Acest sindrom solicită discuții și interpretări. În ciroza hepatică, se datorează hipersplenismului hematologic.

Hipersplenismul hematologic este o exacerbare a funcțiilor splenice de hipercatereză, distrugerea de către macrofagele splinei a elementelor sanguine, cât și de inhibiție a maturării și eliberării elementelor figurate produse intramedular.

Constatările efectuate în ciroza hepatică demonstrează că sindromul de pancitopenie paralelizează dezvoltarea splenomegaliei.

Explicațiile tentante invocă mai multe mecanisme pentru sindromul pancitopenic :

1) Dezorganizarea circulației splenice cu stază sanguină în sinusuri și dilatație secundară cu hipersechestrarea elementelor figurate ce sunt sustrase astfel circulației sistemice. Astfel se explică de ce, în fazele incipiente ale splenomegaliei, repausul fizic — favorizând „drenajul" unei spline în stază — va modifica substanțial formula sanguină periferică.

2) În sinusurile splenice în stază are loc o proliferare excesivă a histocitelor macrofage ce devin hiperreactive și vor distruge elementele sanguine captate de splină.

3) Există și o hiperproducție de imunoglobuline în SRH splenic, unele dintre acestea fiind anticorpi antielemente sanguine. Acestea produc distrucția elementelor figurate intrasplenic, după ce se atașează pe suprafața lor formând complexe imune ce stagnează intrasplenic.

Relația pancitopenie prin hipersplenism, splenomegalie, ciroză hepatică și hemopatii are multe aspecte :

Scanned with OKEN Scanner

a) în unele anemii hemolitice (autoimune sau neimune) cu splenomegalie, se poate produce o coagulare difuză intravasculară cu tromboze portale cu sindrom de hipertensiune portală și splenomegalie congestivă ;

b) unele sindroame mieloproliferative și limfoproliferative, ce evoluează cu splenomegalie, pot produce infiltrații intrahepatice cu compresii portale, cu hipertensiune portală, cu splenomegalie de stază ;

c) poliglobulia și trombocitemia evoluează cu sindrom de hipercoagulare și se pot însoți de tromboze portale și splenomegalie de stază.

Astfel că putem contura câteva ecuații :

1. Anemii hemolitice (cu splenomegalie) ⟶ hemoliză ⟶ coagulare difuză intravasculară ⟶ tromboze portale ⟶ splenomegalii de stază ⟶ s. hipersplenism.

2. S. mieloproliferative și s. limfoproliferative (cu splenomegalie) ⟶ hipertensiune portală prin compresia ramurilor portei intrahepatice ⟶ splenomegalie de stază ⟶ s. hipersplenism.

3. S. trombocitemice și s. poliglobulice ⟶ s. hipercoagulare ⟶ tromboze portale ⟶ hipertensiune portală ⟶ splenomegalie de stază.

În acest context, splenomegaliei prin infiltrație celulară (din limfo- și mieloproliferări) i se adaugă, datorită hipertensiunii portale, staza în sinusurile splinei, cu hiperplazia reactivă a histocitelor și hipersplenism hematologic secundar.

Unele din aceste afecțiuni hematologice interesează secundar și ficatul. Ex. : anemiile hemolitice prin depunerile de hemosiderină, leucemia limfatică cronică, boala Hodgkin prin infiltrația cu celule a spațiului portal.

În faze mai avansate, uneori este foarte greu de stabilit cadrul etiologic ce a generat un sindrom hepatosplenomegalic cu hipertensiune portală, cu ascită și pancitopenie, în sensul de a încadra cazul ca o ciroză hepatică decompensată sau/și hemopatie ce evoluează cu hipersplenism hepatologic secundar și hipertensiune portală.

Este de reținut că, în splenomegalia de stază din tromboza de venă splenică, nu se dezvoltă hipersplenismul hematologic ci, dimpotrivă, apar o mieloproliferare și hipertrombocitoză.

PROBE DE LABORATOR SUGESTIVE PENTRU DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Hemocromatoza :

— sideremia ⩾ 175 γ %/o ;
— coeficient de saturare a transferinei ⩾ 68% (n = 30—40%) ;
— transferina serică ⩾ 2,5 μg ‰ (n = 2,5 μg ‰).

Boala Wilson :

— ceruloplasmina serică (n = 20—40 mg%) este scăzută ⩽ 20 mg% ;
— cuprul seric este scăzut (n = 90—110 μg%) ;
— cuprul urinar este crescut (n = 50 μg%) ; la valori peste μg ‰) ; = diagnostic sigur de b. Wilson ;
— în urină se pot decela valori crescute ale :
  — aminoacizilor ;
  — fosfaților ;
  — glicozuriei ;

  = leziunea T.C. (tub contort)

Deficiența de α_1-antitripsină

Pe filmul electroforezei, α_1-antitripsină, ce este 0 α_1-globulină, lipsește. $N > 200$ mg%, deficiență medie = 60—190 mg%, deficiență severă < 60 mg %.

Ciroza biliară ↗ s. icter colestatic
- — bilirubina directă ↑
- — fosfataza alcalină ↑
- — colesterol, lipide ↑

Ciroza biliară ↘
- — imunoglobuline serice ↑
  IgM ↑ ↑
- — anticorpi antimitocondriali + + +

DIAGNOSTIC HISTOLOGIC

PBH este cea care stabilește diagnosticul etiologic. Există unele contraindicații :

1) hemostaza deficitară datorată trombocitopeniei ($\leqslant$ 80 000) sau timp de protrombină ($\geq$ 3 s) ;

2) ascită ;

3) infecții : peritonita, infecții pulmonare sau pleurite, infecții ale tegumentelor ;

4) obstrucția biliară ce presupune o dilatație de căi biliare și pericol de peritonită biliară.

ASPECTE HISTOLOGICE PARTICULARE

Hemocromatoză :

— coloranții pentru hemosiderină în hepatocit + + ;

— reacția pentru fier + + (Pearls) în hepatocit.

C.H. alcoolică :

— steatoză și necroze ;

— corpi Mallory + + ;

— infiltrat inflamator cu celule de tip limfoplasmocite *dar și polimorfonucleare* (semnul hepatitei acute etanolice) ;

— fibroza este sistematizată în septuri foarte fine ce au punct de plecare spațiile porte ;

— micronoduli regenerativi.

C.H. boala Wilson. Cheia diagnosticului o constituie prezența de cupru în hepatocite. Se cercetează cantitatea de cupru pe gram de țesut hepatic uscat ($\geq$ 250 µg = diagnostic cert ; $N \geqq 5$ µg/g țesut uscat). De reținut că și în colestaza cronică se depune cupru și în țesutul hepatic (metoda spectrofotometriei cu absorbție atomică).

Ciroza biliară primitivă prezintă un tablou histologic dificil de interpretat.

I. În faza inițială, colangită floridă caracterizată prin alterări ale epiteliului canalelor biliare interlobulare și septale cât și prezența unui infiltrat pericanalicular difuz sau granulomatos.

În stadiul II apare și o proliferare a neocanaliculelor biliare ce nu sunt funcționale și se evidențiază colestază incipientă.

Scanned with OKEN Scanner

In stadiul III fibroza portală și periportală este pregnantă, în schimb inflamația regresează mult.

In stadiul IV aspectul este de ciroză ce nu poate fi deosebită de ciroza hepatică de altă etiologie.

Deficiența de α_1-antitripsină. Histologic, sunt caracteristice globulele ce se colorează PAS + în citoplasma hepatocitului. Acestea rezistă la digestia cu diastaze și dau reacție pozitivă în imunofluorescență cu anticorpii α_1 — antitripsină marcați cu fluoresceină. Deci aceste globule conțin α_1 — antitripsină.

Inflamația hepatică este localizată periportal și prezintă staza biliară, uneori cu evoluție ce sugerează ciroză biliară.

Puncția-biopsie hepatică cu dozarea cuprului pe gram de țesut hepatic uscat :

— Normal = 50 μg/g ;
— B. Wilson ≥ 250 μg/g ;
— S. colestatice cronice :
  — extrahepatice 170 μg/g ;
  — intrahepatice 300 μg/g ;
— C.B.P. — 356 μg/g ;
— Colangita scleroasă primitivă — 244 μg/g.

Deci, pentru a considera conținutul crescut în cupru al ficatului, relevant pentru diagnosticul de b. Wilson, este necesar să excludem sindroamele colestatice, în care acesta crește (deoarece cuprul se elimină prin bilă).

Puncția-biopsie hepatică precizează sediul depozitelor de fier.

În hemocromatoză, fierul este depozitat ca hemosiderină în hepatocite și în celula Kupffer.

In hemosideroză, depozitele de fier sunt de asemenea crescute, mai ales în celula Kupffer.

EXPLORĂRI IMAGISTICE

EXAMENUL ECOGRAFIC

Modificările în ciroza hepatică se referă la alterarea morfologică a ficatului și apariția hipertensiunii portale.

Prezența unei fibroze în plaje sau a unor macronoduli cu arhitectura foarte alterată, deseori, pune probleme de diagnostic cu neoplasmele dezvoltate pe ficatul cirotic.

Se descriu diferite tipuri morfologice cu alterare a ficatului. După Weil, se consideră 4 etape în evoluția procesului cirogen, și anume :

I. Hepatomegalie fără alte modificări specifice.

II. Se conturează o atenuare posterioară a ecostructurii hepatice ce se datorează sclerozei hepatice.

III. Această atenuare se accentuează progresiv. Fibroza realizează și o retracție a conturului hepatic ce devine mai neregulat și își reduce dimensiunile. Se conturează micronoduli ce sunt zone mai reflectogene și au diametrul mai mic de 1 cm. Într-o etapă mai avansată, micronodulii au diametrul mai mare de 1 cm.

IV. Ficatul este foarte retractat și greu de examinat. De obicei însă, în această fază, hipertensiunea portală este severă și complicată cu as-

Scanned with OKEN Scanner

cită încât asocierea ei pe de o parte creează o veritabilă fereastră ecografică, pe de altă parte este un semn foarte valoros, din păcate tardiv pentru diagnosticul de ciroză hepatică.

Hipertensiunea portală, în dezvoltarea ei paralelizează procesul de regenerare nodulară, fiind în primul rând produsă de compresia intrahepatică postsinusoidală cu stază în aval și dilatarea venei porte (diametrul > 15 mm în hil) și a tuturor afluenților ei.

Concomitent se decelează splenomegalie cu dilatarea venei splenice în hilul splinei ce are un diametru mai mare de 10 mm.

Descori se vizualizează circulația venoasă colaterală în regiunea cefalică a pancreasului, în hilul splinei, spre diafragm etc. În 30 % din cazuri vena ombilicală devine vizibilă.

Ascita are aspect transsonic și apare inițial în patul veziculei biliare (creând imaginea de dublu contur), în spațiul interhepatorenal (semnul cornului de lună), între ficat și peretele abdominal anterior sau lateral, pe flancuri, și în spațiul Douglas. Când ascita este foarte abundentă, caracteristicile ei sunt: este anecoică și mobilă, nu deplasează viscerele, se insinuează între viscere iar ansele flotează liber în ascită.

De obicei ascita este un transsudat dar, dacă se infectează, poate apărea septată, ceea ce o face foarte greu de diferențiat de ascita neoplazică, ce este de asemenea septată. De altfel, același aspect este realizat chiar de ascita transsudat dacă apare întro cavitate abdominală cu aderențe ce antedatează dezvoltării cirozei.

Examenul ecografic poate evidenția și dezvoltarea unui cancer hepatic primitiv, al cărui diagnostic nu este întotdeauna facil în condițiile unei dezordini a arhitecturii structurii hepatice din ciroza hepatică.

DIAGNOSTICUL SCINTIGRAFIC

Se utilizează scintigrama cu ^{99}Tc ce este captat de celulele Kupffer și astfel realizează o delimitare a ficatului cu aprecierea dimensiunilor. Captarea în zonele extrahepatice (splină și măduvă) este consecința fie a unei hiperplazii a sistemului monocitomacrofagic, fie a unor shunturi sistemice.

Concomitent cu distrucția parenchimului hepatic se distrug și celulele Kupffer, astfel încât va scădea intensitatea captării hepatice.

Scintigrama cu ^{67}Ga este explorarea de elecție pentru a detecta tumorile hepatice sau abcesele hepatice ce fixează selectiv galiul.

Scintigrama cu hematii marcate se utilizează pentru diagnosticarea hemangioamelor în care acest radiotrasor se fixează selectiv.

Inițial sau în unele forme de ciroză hepatică, ficatul este mărit de volum (hepatomegalia din cirozele alcoolice). Ulterior, sau în unele forme de ciroze post-necrotice, chiar precoce în evoluția lor, ficatul are dimensiuni reduse.

Scintigrafiile seriate au evidențiat un oarecare paralelism între scăderea de volum a lobului drept și o hipertrofie compensatorie a lobului stâng.

Scanned with OKEN Scanner

Scintigrafia poate detecta zone lacunare, fără însă a aprecia natura histologică.

EXAMENUL TOMOCOMPUTERIZAT

Această examinare nu este indicată în stabilirea diagnosticului de ciroză hepatică și nici nu este un examen de rutină.

Aportul examenului TC în ciroza hepatică este însă, cu toate acestea, substanțial :

Aprecierea dimensiunilor ficatului — se poate obține o informație foarte completă, apreciindu-se foarte corect gradul „retracției" volumului hepatic ce apare în ciroza hepatică.

Modificări în contur hepatic — nodulii regenerativi se vizualizează foarte bine la nivelul conturului subcapsular și deci una din leziunile caracteristice histologic, ca definitorie pentru ciroza hepatică, este și ușor de abordat biopsic (biopsie ghidată).

Sistemul venos portal — cu substanță de contrast se pot vizualiza bine vena portă și afluenții ei, realizând imagini la fel de utile ca și cele obținute prin splenoportografie, dar cu risc mai redus deoarece injectarea substanței de contrast se face în circulația sistemică. Apar, astfel, foarte evidente : a) dilatațiile venei porte, splenice, ale venelor mezenterice ; b) trombozele prin obstrucție intraluminală (ex. sindrom Budd-Chiari sau piletromboze) ca și cele prin compresie. Examenul TC este superior, din acest punct de vedere, altor explorări deoarece poate evidenția și cauza compresiilor extrinseci (ex. hepatom, tumori benigne intrahepatice) ; c) circulația venoasă colaterală. Putem aprecia topografia acestei circulații cât și gradul de shuntare hepatică.

Modificările structurale hepatice ce pot fi diagnosticate prin ex. TC sunt :

a) difuze :

— depunere de material hiperdens (pigmenți ce conțin fier) în hemocromatoză ;

— structuri hipodense în ficat, caracteristice steatozei hepatice. Se pot preleva fragmente prin biopsie ghidată în ambele situații.

b) circumscrise (formațiuni nodulare). Ex. TC evidențiază leziuni nodulare cu diametrul 0,5 cm, deci care „scapă" oricăror alte examinări. Este posibilă astfel puncția-biopsie ghidată ce va stabili exact natura leziunii nodulare, precizând dacă este vorba de leziuni metastatice sau tumoră hepatică benignă sau malignă sau noduli regenerativi. Ex. TC este singura explorare ce poate face un diagnostic diferențial între leziunile nodulare solide (tumorale sau regenerative), leziunile inflamatorii (abcese hepatice) sau vasculare (hemangioame).

Icterele, la bolnavii cu ciroză hepatică, vor fi supuse algoritmului de explorare și diagnostic comun sindromului colestatic. Ex. TC poate evidenția unele situații particulare ce evoluează cu ictere. De exemplu :

— vizualizarea chistelor hidatice hepatice ce se deschid în căile biliare, cu angiocolite intermitente ;

— tumori ce comprimă sau invadează una din ramurile canalului hepatic comun, cu dilatarea căilor biliare aferente.

Scanned with OKEN Scanner

Examinarea căilor biliare în ciroza hepatică prin TC este foarte utilă, deşi arborele biliar este mai degrabă uşor de abordat prin examen colangiografic i.v., per-cutan sau pe cale endoscopică.

Astfel, examenul TC vizualizează :

— litiaza biliară intrahepatică (numai când calculii sunt calcificaţi şi când există dilataţii ale căilor biliare) ;

— boala Caroli-chiste ce comunică cu căile biliare care nu sunt dilatate ;

— chistul solitar de coledoc.

Aceste trei afecţiuni se pot complica în timp cu ciroză hepatică, cu aspect de ciroză biliară secundară. Decelarea precoce, mai ales a litiazei ce poate fi tratată chirurgical, constituie o metodă profilactică.

În concluzie, examinările paraclinice (ex. ecografic, ex. tomocomputerizat ca şi scintigrafia) sunt metode ce nu vor fi utilizate în diagnosticarea de rutină a cirozelor hepatice, deoarece datele furnizate de acestea nu permit stabilirea acestui diagnostic.

De exemplu, scintigrafia şi tomografia furnizează relaţii privind volumetria hepatică, iar ecografia, ca şi ex. tomocomputerizat dau relaţii complete privind sindromul de hipertensiune portală.

Aceste două tipuri de explorări sunt deosebit de valoroase în depistarea leziunilor nodulare, ce au legătură etiopatogenică cu ciroza (hepatomul) sau semnalează afecţiuni asociate (metastaze ale unor neoplasme digestive, abcese hepatice).

EVOLUŢIA CIROZEI HEPATICE

MECANISMELE REACTIVĂRII CIROZEI HEPATICE

Factorii ce produc reactivarea cirozelor sunt multipli şi variaţi. Ei sunt cei ce potenţează evoluţia procesului cirogen.

1. Reluarea replicării virale, în formele AgHbS, de obicei secundar unor episoade de imunodepresie, datorate fie medicaţiei administrate pentru alte afecţiuni (ex. corticoterapie, citostatice) fie iradierilor, fie unor viroze ce produc imunodepresie (ex. zona Zoster).

Concepţia, potrivit căreia replicarea virală se corelează cu evoluţia leziunilor hepatice, este bine cunoscută şi a stat la baza clasificării hepatitelor cronice AgHbS adoptată în 1988 la Roma.

2. Acţiune hepatotoxică directă recunoscută pentru alcool şi medicaţie când consumul lor este reluat. Medicaţia şi alcoolul produc necroze hepatocitare sau/şi sindrom colestatic ce induce noi episoade de fibroză.

3. Afectarea limfocitelor *T* supresor. Infecţiile virale depresează limfocitele *Ts* astfel încât setul limfocitelor helper va facilita activarea limfocitelor *B* cu anticorpogeneză şi autoanticorpogeneză ce produc necroză autoimună secundară. Acest mecanism este frecvent deoarece şi infecţiile virale sunt frecvente la cirotici, cu localizări de obicei pulmonare dar şi digestive.

Aceste trei modalităţi recunoscute în reactivarea şi întreţinerea hepatopatiilor cronice sunt proprii şi cirozelor hepatice. Nu putem însă limita explicaţia reactivărilor ce survin în ciroza hepatică, la cele din hepatitele cronice. Ar însemna să ignorăm că, în ciroza hepatică, există

Scanned with OKEN Scanner

o condiție particulară ce conține în sine potențialul reactivării, și anume, prezența endotoxinelor în circulația sistemică.

Cauzele endotoxinemiei sunt bine cunoscute :

a) alterarea florei intestinale. Este cunoscută cercetarea potrivit căreia sindromul de intestin contaminat este foarte frecvent în ciroze, deci există un rezervor de germeni gram-negativi ;

b) hiperabsorbția endotoxinelor, datorată factorilor vasculari, și anume, sindromul de stază portală ca și sindromul de ischemie arterială a intestinului. Sindromul hipovolemic de variate cauze accentuează s. de ischemie intestinală cu hiperabsorbția endotoxinelor. Dar, mai ales, este de luat în considerație deficiența imună a ficatului.

Ficatul își exercită funcția imună atât prin celulele Kupffer ce au particularitatea de a distruge *Ag* și astfel blochează orice răspuns imun sau autoimun, cât și prin hepatocite, care captează și elimină biliar complexele imune circulante (vezi fig. 19).

În ciroza hepatică există o deficiență a funcțiilor imune prin blocajul celulelor Kupffer, interesate în procesele de clearance al hepatocitelor necrozate, cât și alterarea funcției de fagocitoză a celulelor Kupffer datorită nivelului seric scăzut al opsoninelor.

Fenomenul de „spill over" se referă la scurtcircuitarea ficatului de către germenii și endotoxinele digestive, prin circulația colaterală.

Consecințele acestor alterări sunt, în primul rând, excesul de antigeni și endotoxine în circulația sistemică, cu sinteză crescută de anticorpi în ganglioni și splină. Hipergammaglobulinemia ciroticilor ar avea această explicație. Cresc de asemenea și complexele imune circulante, iar clearance-ul lor hepatocitar scade.

Nivelul seric al endotoxinelor sistemice crește foarte mult atunci când se supraadaugă infecții acute cu germeni gram-negativi, indiferent de localizare, cât și în orice infecții virobacteriene ale tubului digestiv, care favorizează absorbția endotoxinelor florei comensuale.

Endotoxinele intervin în reactivare prin mecanisme multiple (fig. 40), azi bine cunoscute : endotoxinele au potențial imunogen marcat,

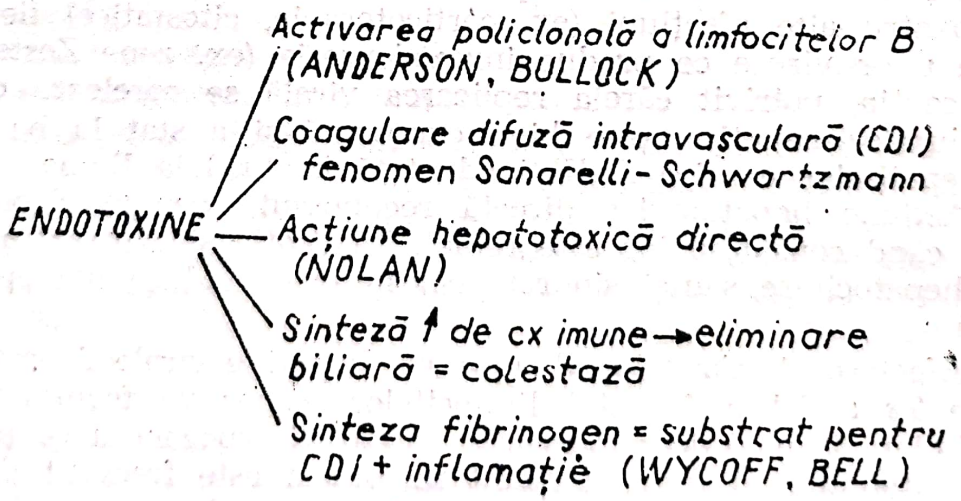


Fig. 40.

activează limfocitele *B* prin stimulare policlonală nespecifică și produc și sinteze de complexe imune ce produc colestază și citoliză. Endotoxinele intervin în reactivare și prin alterarea mecanismelor coagulării.

Scanned with OKEN Scanner

Un comentariu aparte poate merită cazurile în care reactivarea este precedată de episoade de coagulare difuză intravasculară (CDI).

CDI se datorează endotoxinemiei ce produce microtromboze capilare. Cheagurile sunt eliminate prin fagocitoză de către macrofagele hepatice. Al doilea episod al CDI, ce urmează unei noi eliberări de endotoxină, generează trombi ce nu mai pot fi îndepărtați deoarece celulele *K* sunt deja blocate. Colmatarea capilarelor prin coaguli va produce zone de necroză diseminate în ficat, rinichi, pulmon (fenomenul Sanarelli — Schwartzmann), ce seamănă cu o vasculită imună tip Arthus, dar nu se produce prin mecanism imun.

Desigur, faptul că sistemul monocitomacrofagic hepatic este redus cantitativ, este „ocupat" cu clearance-ul inflamației active, sau este pur și simplu shuntat de endotoxine, care trec prin colaterale, direct în circulația sistemică, va explica perpetuarea anomaliilor de coagulare. Microinfarctele hepatice (datorate colmatării capilarelor) produc necroze ale hepatocitelor și inflamație conexă.

DECOMPENSAREA CIROZEI HEPATICE

Conturarea celor trei mari sindroame, ce caracterizează orice tip de ciroză hepatică, presupune existența mai multor categorii de sindroame ce caracterizează decompensarea.

Se descriu astfel :

Sindromul de decompensare parenchimatoasă care presupune apariția :

— sindromului edematos ascitic (hipoproteinemie) ;
— s. hemoragipar (deficiența severă a factorilor de coagulare) ;
— encefalopatiei amoniacale.

S. de decompensare portală se referă în principal la :

— hemoragiile digestive superioare prin ruptura varicelor esofagiene, de obicei însoțite de :
— encefalopatia amoniacală.

S. de dezechilibru electrolitic, care este o accentuare extremă a retenției excesive de sodiu. Deși există capital sodic crescut în organism, mecanismele de control al absorbției nu sunt frânate. Datorită retenției și a apei, există un sindrom de hiperhidratare extracelulară, care se însoțește de hiperhidratare celulară.

Când intervin factori etiologici ce declanșează sindromul hepatorenal, se instalează insuficiența hepatorenală.

Redistribuția volumului sanguin, prin imersia în apă a corpului, poate corecta parțial această anomalie, deoarece este diminuată mult stimularea baroceptorilor și scade acțiunea mecanismelor neurohormonale retentive.

COMPLICAȚIILE CIROZEI HEPATICE

1. *Hepatomul* este mai frecvent în :

— C.H. *Ag*HbS pozitive (virusul este oncogen) ;
— C.H. din hemocromatoză.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Herniile :*

— abdominale ;

— inghinoscrotale.

3. *Infecțiile sistemice.*

4. *Tromboza venei porte.*

ETAPE DIAGNOSTICE ÎN CIROZE

Sunt prezente în figura 41.

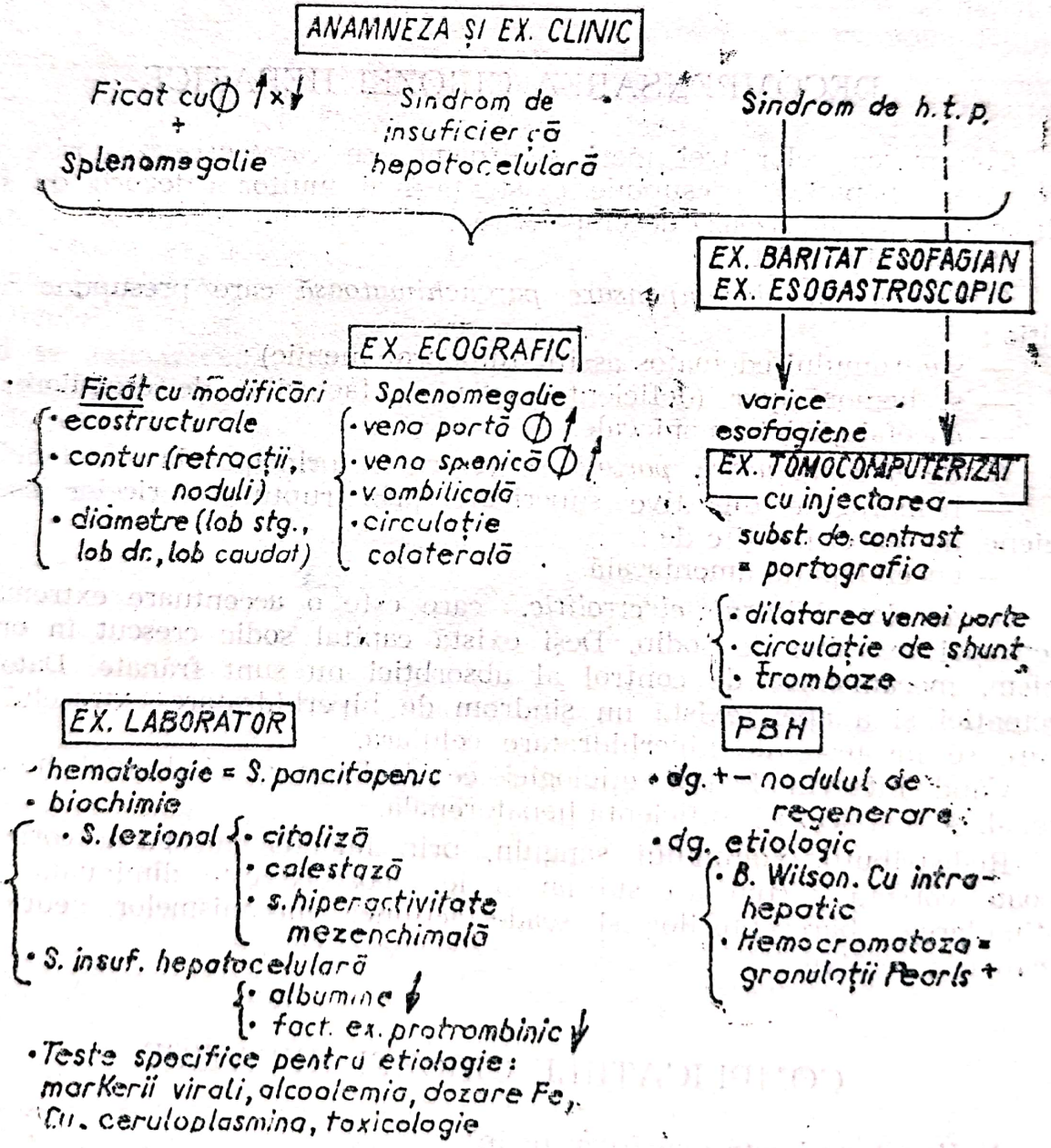


Fig. 41. Etape diagnostice în ciroze.

Scanned with OKEN Scanner

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ (E. H.)

Definiţie

Este un sindrom neuropsihic caracterizat prin tulburări ale capacităţii intelectuale şi de personalitate, la care se adaugă marcate tulburări neurologice, datorat unui exces de substanţe de proveniență intestinală care nu mai sunt inactivate de ficat.

Substratul encefalopatiei hepatice îl constituie scăderea masei de parenchim hepatic funcţional, cât şi existenţa shunturilor portosistemice (circulaţia anastomotică colaterală ce ocoleşte ficatul). Astfel, substanţe enterale pătrund în cantitate mare în circulaţia sistemică şi acţionează asupra SNC.

CLASIFICARE

1. *E.H. din insuficienţa hepatică acută şi cronică* este cea mai frecventă formă a encefalopatiei hepatice. Exemplifică cel mai bine deficienţa funcţiei de detoxifiere hepatică, în ambele tipuri de insuficienţă hepatică, expresia leziunilor parenchimului hepatic funcţional. În insuficienţa hepatică cronică, în patogenia encefalopatiei se adaugă şi ocolirea ficatului prin shunturi portosistemice.

2. *E.H. prin degenerescenţa hepatocelulară cronică nonwilsoniană* este denumită şi encefalomielopatia portosistemică. Particularităţile acestei entităţi sunt leziunile organice ireversibile din SNC. Tabloul clinic este rezultanta unor tulburări encefalitice cu deteriorare intelectuală ce ajunge la demenţă, sindrom cerebelos cu mişcări anormale şi disartrie. Se asociază şi leziuni medulare cu paraplegie spastică. Boala este dobândită şi se dezvoltă în ciroze hepatice cu shunt portosistemic major. Diagnosticul diferenţial cu boala Wilson se stabileşte prin cercetarea metabolismului cuprului, ce este normal. De asemenea este de reţinut că nu există transmitere genetică.

În cadrul encefalopatiei hepatice s-au inclus alte două entităţi, în care excesul de amoniac din circulaţia sistemică nu este datorat unei afecţiuni hepatice, deci lipseşte sindromul insuficienţei hepatice.

3. *E.H. prin shunturi portosistemice intrahepatice congenitale* este foarte rară. Shunturile sunt intrahepatice, între ramurile venei porte şi ramurile venei hepatice. Ficatul nu este afectat, deci insuficienţa hepatică lipseşte.

4. *E.H. prin hiperamoniemie congenitală* este foarte rară, apare în copilărie şi se datorează unor anomalii enzimatice în ciclul urogenetic (detoxifierea amoniacului).

Lipseşte sindromul de insuficienţă hepatică, nu există hipertensiune portală şi nici shunturi portosistemice.

PATOGENIE

Se discută rolul unor substanţe de proveniență intestinală care, fie că traversează ficatul lezat care nu îşi poate exercita funcţia de neutralizare — detoxifiere, fie că shuntează ficatul prin colateralele portosistemice.

Scanned with OKEN Scanner

Produșii intestinali ajung astfel în circulația sistemică, fără a fi neutralizați în hepatocite. Aceste substanțe traversează bariera hematoencefalică și își exercită acțiunea asupra SNC.

Amoniacul este produs în lumenul intestinal de bacterii enterale ce degradează aminele, aminoacizii și purinele, cât și de germenii ce conțin urează și degradează ureea. Amoniacul absorbit prin sângele portal este integrat intrahepatic în ciclul Krebs-Henseleit, prin transformarea sa în uree.

Mecanismul de acțiune este atât efectul direct pe ciclul acizilor tricarboxilici din celula nervoasă, cu blocarea producerii energiei, cât și printr-o acțiune directă pe neuroni (excitație neuronală prin dezinhibiție postsimpatică la nivelul celulei). Alți autori susțin că NH_3 exercită, în unele zone ale creierului, o acțiune inhibitorie.

Neurotoxinele (mercaptanii, acizii grași cu lanț curat, fenolii asociați) acționează pe neuroni, producând o inhibiție a ATP-azei de membrană cu transfer de Na intracelular și edem celular citotoxic. Concomitent se produce blocarea neurotransmiterii.

Falși neurotransmițători — serotonina, octopamina, feniletanolamina — iau locul dopaminei, adrenalinei și noradrenalinei, care sunt mediatorii normali în SNC, cu consecința scăderii excitației și creșterea inhibiției neurale. S-a demonstrat că aminoacizii aromați în plasmă sunt în exces și traversează bariera hematoencefalică și acționează ca falși mediatori.

Sistemul GABA. Concentrația GABA este crescută în encefalopatia hepatitică în plasmă și în creier și provine din acțiunea bacteriilor intestinale.

S-a demonstrat că numărul receptorilor GABA în creier este crescut la cei cu encefalopatie hepatică.

Insuficiența hepatică acută (I.H.A.)

Este cauzată de factori multipli ce produc necroza hepatocitelor. Este semnalată, în primul rând, prin sindromul lezional. Acesta este consecința acțiunii diverșilor factori ce produc distrucția parenchimului hepatic, exprimată prin necroză-citoliză cu sindrom icteric. Această distrucție prin citoliză, dacă desființează o mare cantitate de parenchim hepatic, se va repercuta asupra funcțiilor hepatice. Sunt afectate preferențial două funcții :

— sinteza factorilor de coagulare a complexului protrombinic cu sindrom hemoragipar ;

— funcția de detoxifiere. Deficitul detoxifierii se manifestă mai evident pentru produșii enterali de resorbție ce traversează ficatul. Aceștia nu mai sunt neutralizați și penetrează direct în circulația sistemică, depășesc bariera hematoencefalică și modifică funcția sistemului nervos. Deci, în insuficiența hepatică acută, dezvoltarea sindroamelor neuropsihice ce se datorează distrucției parenchimului hepatic, adică absenței unui mare număr de hepatocite ce neutralizează produșii enterali.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficiența hepatică cronică (I.H.C.)

Este rezultanta evoluției în timp a multor afecțiuni etiologice foarte diverse. Se distrug progresiv hepatocitele, astfel încât parenchimul funcțional scade treptat.

Ceea ce constituie particularitatea acestui sindrom este deficiența mai multor funcții cu sindroame clinice foarte complexe.

Insuficiența funcției de sinteză

1) Scade sinteza factorului de coagulare a complexului protrombinic ⟶ sindrom hemoragipar.

2) Scade sinteza albuminei serice
— sindrom edematos ;
— sindrom ascitic.

3) Scade sinteza lipidelor „de depozit" și a celor structurale ⟶ sindrom hipoanabolic.

4) Sinteza glicogenului este scăzută. Astfel se explică crizele hipoglicemice, fatigabilitatea și sindromul astenic.

Deficiența funcției de detoxifiere

Inactivarea, conjugarea și eliminarea unor hormoni este net deficitară, cu consecințe : hiperaldosteronism și hiperestrogenemie.

Nivelul plasmatic crescut al acestor hormoni va avea consecințe fiziopatologice.

Astfel, hiperaldosteronismul se implică „în patogenia sindromului edematos ascitic". Hiperestrogenia este răspunzătoare de ginecomastie, scăderea libidoului, tulburări ale ciclului menstrual, angioame, steluțe vasculare, eritem palmoplantar, pierderea pilozității axilare și pubiene.

Funcția de detoxifiere este diminuată. Însăși insuficiența hepatică presupune o scădere a acestei funcții. Hepatocitele, numeric reduse, au alterate metabolismele intermediare. Se cunosc astfel deficiențele enzimelor ciclului Krebs-Henseleit, deficiențe ce au drept consecință sinteza scăzută a ureei din amoniac. Amoniacul neutilizat în ciclul urogenetic este în exces și penetrează în circulația sistemică. Există de aceea, la bolnavii cu hepatopatii cronice, un nivel permanent crescut al amoniacului în sângele sistemic. Acesta penetrează prin bariera hematoencefalică și produce tulburări comportamentale și de personalitate decelabile prin teste psihomotrice.

Orice eveniment clinic sau terapeutic, sau intervenția unor complicații în evoluția afecțiunii declanșează dezvoltarea encefalopatiei portosistemice clinic manifestă.

Pentru această categorie de bolnavi este necesară cunoașterea factorilor ce produc encefalopatia portosistemică. Aceștia sunt : hemoragiile digestive superioare, dieta bogată în proteine, tratamentul excesiv cu diuretice, stările febrile sau hipercatabolice, hipokaliemia, stările de șoc.

Factorii enumerați acționează prin mecanisme foarte diverse în geneza encefalopatiei portosistemice.

În evoluția hepatopatiilor cronice pot surveni evenimente (factori agresivi) ce produc sindromul insuficienței hepatice acute. Astfel, o ciroză hepatică se poate complica cu o hepatită virală acută, cu un sindrom colestatic sau o insuficiență cardiacă. Aceștia produc tabloul unei *insuficiențe hepatice acute* „supraadăugate" celei cronice sau o insuficiență hepatică cronică acutizată.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori, aceiași factori care au produs insuficiența hepatică cronică vor genera și sindromul de insuficiență cronică acutizată. Ex. un bolnav cu ciroză hepatică etanolic stabilizată, la reluarea consumului de alcool, va dezvolta o hepatită etanolică și poate prezenta clinic tabloul unei come hepatice.

Este foarte importantă recunoașterea acestor situații clinice deoarece ele sunt reversibile, au prognostic bun dacă este sistată intervenția factorilor declanșatori.

Mecanismul acestor come este același cu al insuficienței hepatice acute, și anume „desființarea" prin citoliză-necroză a unei cantități de parenchim hepatic, deci scăderea bruscă a funcției de sinteză a factorilor complexului protrombinic, ca și scăderea funcției de detoxifiere pentru produșii enterali, germeni sau toxine.

O altă particularitate a afecțiunilor hepatice cronice ce evoluează cu insuficiență hepatică cronică este *dezvoltarea,* în cursul procesului de remaniere reparatorie a ficatului, a nodulilor de regenerare. Aceștia produc compresie postsinusoidală cu dezvoltarea sindromului de hipertensiune portală.

Hipertensiunea portală va conduce la dezvoltarea circulației colaterale portosistemice. Această circulație de shuntare are implicații și asupra funcțiilor ficatului care, evident, nu se mai pot exercita deoarece sângele portal este deviat direct în venele sistemice.

Alte consecințe ale shunturilor sunt :

a) *Alterări ale coagulării sanguine* ce se explică prin trecerea în circulația sistemică a endotoxinelor. Acestea creează momente de hipercoagulare cu consumul factorilor de coagulare și al trombocitelor, ulterior urmând un status de hipocoagulare cu sindrom hemoragipar.

b) *Infecții sistemice* frecvente datorate scăderii funcției imunitare a ficatului shuntat. Sistemul monocitomacrofagic (celule Kupffer), cât și hepatocitele inactivează antigenele enterale, blocând orice răspuns imun. În condițiile shunturilor se produce o penetrare masivă a acestor antigeni în circulație, deci există veritabile bacteriemii sistemice.

c) *Dezvoltarea varicelor esofagiene* ce se complică cu hemoragii digestive superioare. Acestea, deseori, constituie factorii declanșatori ai encefalopatiei hepatice.

CAUZELE ENCEFALOPATIEI HEPATICE

Factori ce lezează parenchimul. Atât în insuficiența hepatică acută, cât și în cea cronică, encefalopatia hepatică este produsă de factori ce lezează masiv parenchimul hepatic, producând necroză. Aceștia sunt de mai multe categorii :

— Factori ce produc hepatonecroză :
  — hepatitele virale acute ;
  — medicația hepatotoxică ;
  — intoxicația cu CCl_4 ;

Scanned with OKEN Scanner

— Factori colestatici ce generează ictere obstructive (colestaza extrahepatică, dar și intrahepatică) ;

— Staza sanguină venoasă suprahepatică (sindrom Budd-Chiari, insuficiența cardiacă etc.) ;

— Ischemie arterială acută hepatică, în cadrul sindroamelor hipovolemice, dar și al stărilor de șoc de orice etiologie.

În afecțiunile ce evoluează cu sindrom de insuficiență hepatică cronică, sunt de luat în considerație și **alți factori extrahepatici** care pot induce encefalopatia hepatică prin mecanisme complexe, ce pot fi sintetizate astfel :

— Sindromul de ischemie hepatică prin scăderea debitului de perfuzie (ex. hemoragiile digestive superioare prin ruptura varicelor, cu șoc hipovolemic) ;

— Producția *excesivă* de substanțe cu impact pe sistem nervos central (NH_3) în hemoragiile digestive ;

— Producerea excesivă a ureei ce se elimină prin tubul digestiv, crescând cantitatea de amoniac ce va trebui să fie neutralizată de ficat (sindroame hipercatabolice de orice cauză).

Astfel, în insuficiența hepatică cronică apar unele situații etiopatogenice ce predispun la E.H. mai frecvent :

1. *Hemoragiile digestive superioare.* Sângele din lumenul intestinal este degradat de enzimele bacteriilor din flora comensuală, având ca rezultat :

— crește cantitatea de amoniac ;

— hipovolemie ⟶ agravarea insuficienței hepatice ⟶ insuficiență renală cu hiperreabsorbția ureei ⟶ eliminarea în tubul digestiv ⟶ NH_3 crescut se resoarbe în sânge.

2. *Regim hiperproteic* ⟶ hiperproducție de amoniac (NH_3) în lumen datorită digestiei proteice prin enzimele florei intestinale.

3. *Diureticele excesiv administrate* intervin prin mai multe mecanisme :

— Hipovolemie ⟶ insuficiență renală ;

— Alcaloza hipokaliemică ce va crește producția de NH_3 renal.

4. *Abuz de sedative* — inhibiția SNC direct (deci accentuează activitatea toxicelor enterale).

5. *Infecțiile :*

— febră ⟶ s. deshidratare ⟶ s. hipovolemic ;

— cresc metabolismul proteic, uneori și amoniacul

6. *Constipația* — producția intestinală ↑ și absorbția NH_3 ↑

7. *Tulburări de echilibru acidobazic* de orice etiologie (de obicei prin diuretice) :

— hipokaliemie
— alcaloza metabolică
— acidoza renală

} toate cresc NH_3 venos renal.

8. *Insuficiența renală* (ex. pielonefrite acute) → uree ↑ → eliminarea crescută în lumenul tubului digestiv unde este transformată în NH_3 ⟶ NH_3 absorbit.

9. *Hipoglicemia* — crește toxicitatea nervoasă a NH_3.

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOPATOLOGIA CLINICĂ A INSUFICIENȚEI HEPATICE

Insuficiența hepatică acută se caracterizează prin pregnanța *sindromului lezional hepatic* exprimat prin icter hepatocelular datorat necrozei.

Se dezvoltă insuficiența a două funcții vitale datorită distrucției masive de parenchim hepatic :

a) sinteza factorilor de coagulare ai complexului protrombinic, cu sindrom hemoragipar ;

b) alterarea funcției de detoxifiere, ceea ce are drept consecință traversarea ficatului cu trecerea în circulația sistemică a produșilor de origine enterală, care afectează funcția neuromotorie a sistemului nervos central. Encefalopatia hepatică din insuficiența hepatică acută este determinată de acest mecanism.

În insuficiența hepatică cronică se dezvoltă trei alterări patogenice caracteristice :

1) Insuficiența hepatocelulară cronică, manifestată prin :

— sinteza deficitară a albuminei serice și a factorilor de coagulare ai complexului protrombinic ;

— deficiența de inactivare-metabolizare a unor hormoni (sindrom hiperfoliculinic, sindrom hiperaldosteronism) ;

2) Sindromul de hipertensiune portală. Sechestrarea sângelui în circulația portală are drept consecință o scădere a volumului plasmatic eficient care se repercutează asupra receptorilor de volum, cu stimularea unor mecanisme hormonale cu rol compensator. Astfel apare hipersimpaticotonia care aduce o hipersecreție de renină, angiotensină și aldosteron. Aceste axe hormonale intervin în mecanismul ascitei și al edemelor.

Staza portală produce, în timp, o deschidere a colateralelor și o shuntare a ficatului, astfel încât produși enterali vor penetra în circulația sistemică și în SNC producând encefalopatia hepatică.

3) Sindromul de retenție sodată intrarenal. Astăzi se admite că este o alterare foarte precoce în hepatopatiile cronice și nu un eveniment terminal.

Clinic, în insuficiența hepatică cronică se conturează unele sindroame ce sunt strâns corelate :

— S. hemoragipar ;
— S. edematos ascitic ;
— S. hormonal :
  — s. hiperestrogenic ;
  — s. hiperaldosteronism ;
— S. hipertensiune portală.

Tabelul următor sintetizează elementele expuse mai sus.

INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ (fig. 42)

1. S. lezional → sindrom icteric (necroză)
2. S. insuficiență hepatică →
   — Sinteză ↓ de factori coagulare = s. hemoragipar
   — S. de toxifiere ↓ pentru produși enterali = encefalopatie hepatică

Scanned with OKEN Scanner

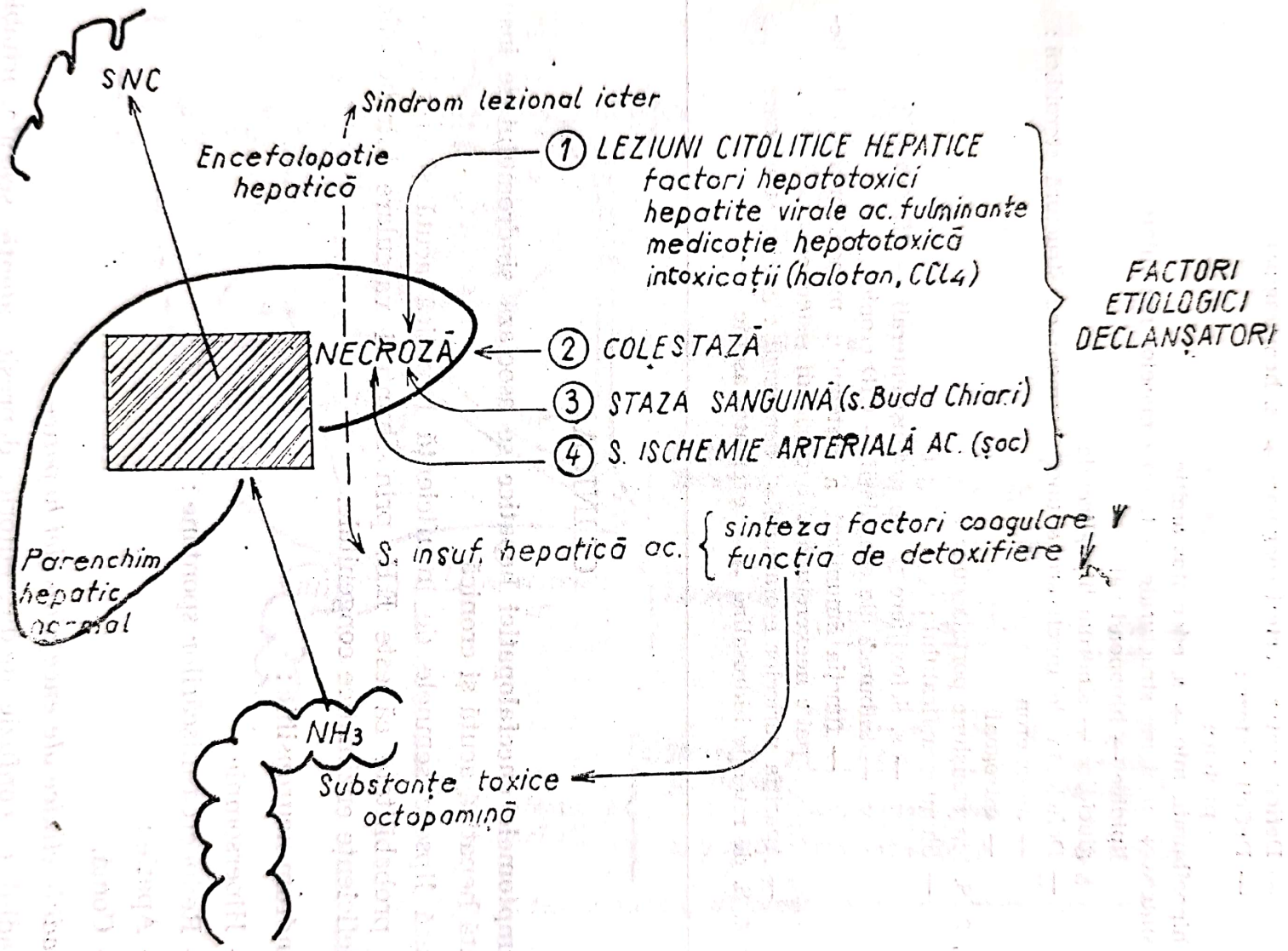


Fig. 42. Insuficiența hepatică acută.

Scanned with OKEN Scanner

INSUFICIENȚA HEPATICĂ CRONICĂ (fig. 43)

1. S. lezional (prin necroză) → sindrom icteric
2. S. insuficiență hepatică cronică :
   — Deficit sinteză factori coagulare → s. hemoragipar
   — Deficit sinteze :
      — proteice
→ hipoalbuminemie → s. edematos ascitic
→ sinteza ↓ proteine structurale — topirea maselor musculare
      lipidice — hipoponderal
      glucidice — sindrom hipoglicemic
   — Deficiența de inactivare a unor hormoni cu structură steroidică :
      — aldosteron
      — estrogeni
3. S. hipertensiune portală cu :
   — Shuntarea ficatului :
      — s. detoxifiere ↓ de produși enterali — EH frecventă
      — tulburări ale coagulării — CID cronică
      — funcția imunitară a sistemului monocitomacrofagic hepatic neexercitată → bacteriemii sistemice
   — Apariția varicelor esofagiene → hemoragii digestive superioare
4. S. de retenție hidrosalină → s. edematos ascitic

CLINICA

Simptomele encefalopatiei hepatice se asociază sindromului de insuficiență hepatică acută și cronică.

Dacă lipsesc semnele de insuficiență hepatică acută și cronică, cu mare probabilitate că este E.H. prin shunturi vasculare intrahepatice sau deficiențe enzimatice congenitale.

Sindrom neuropsihic :

— Hipersomnie ;
— Reducerea mișcărilor spontane ;
— Apatie ;
— Comă.

Stadiile clinice ale encefalopatiei hepatice :

Stadiul I : confuzie medie, euforie, depresie, atenție scăzută, iritabilitate, tulburări de somn:

Stadiul II : letargie, tulburări de comportament, dezorientare episodică.

Stadiul III : somnolență, dezorientare temporo-spațială, amnezie, crize de furie, vorbire incomprehensibilă.

Scanned with OKEN Scanner

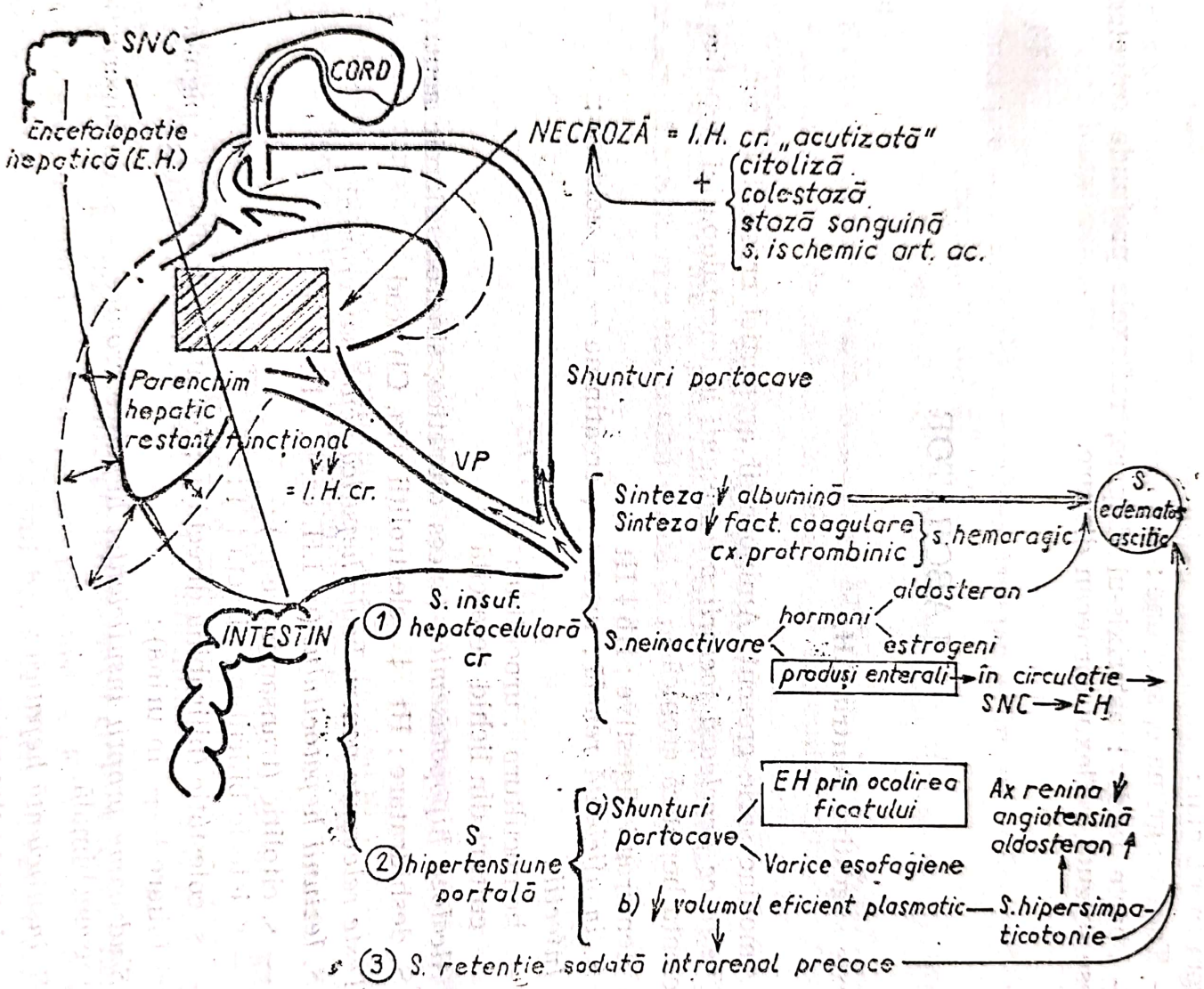


Fig. 43. Insuficiența hepatică cronică.

Scanned with OKEN Scanner

Stadiul IV. Coma :

a) cu răspuns la stimuli dureroși ;

b) fără răspuns la stimuli dureroși.

Coma, inițial, poate semăna cu un episod de somn fiziologic.

Sindrom neuromuscular :

— Precoce : asterixis *, hiperactivitate, clonus nesusținut, ocazional sindrom meningial ;

— Tardiv : grimase, sucțiune ;

— Foarte tardiv : asterixis-ul dispare, reflexele profunde osteotendinoase scăzute, reflexul corneean dispare.

LABORATOR

Teste sugestive pentru E.H.

1. Amoniac seric crescut. Aminoacizii aromatici crescuți în ser.

2. *Teste ce decelează factorii precipitanți* ai encefalopatiei hepatice în insuficiența hepatică cronică :

— Hemoragii digestive ; Hb ↓ Ht ↓

— *S. insuficiență renală :* uree ↑ , creatinina → + acidoză ;

— *Infecții :*

— hemocultura$^+$, urocultura$^+$;

— culturi din lichid de ascită$^+$;

— *Alcaloza hipopotasemică* (exces diuretice, sindrom diareic acut) ;

— S. deshidratare : Ht ↓ , electroliții ;Na, Cl) scad.

3. *Teste relevante pentru boala hepatică acută sau cronică*

— *S. leziunii hepatocitului* (în I.H. cr.+, I.H. ac.+) :

— s. citolitic (transaminaze ↑) ;

— s. icteric bilirubina directă ↑) ;

— s. colestatic (bilirubina directă ↑ ; fosfataza alcalină ↑ ; pigmenți și săruri biliare+ + în urină) ;

— *Sindroame proprii insuficienței hepatice cronice* — s. de hiperactivitate mezenchimală.

— *S. insuficiență hepatică :*

— timp protrombină ↓ ;

— albumine serice ↓ .

4. *Probe ce evidențiază factorii etiologici ai cirozei sau hepatitei :*

— alcoolul-anamneza + alcoolemia ↑ ;

— markerii virali *B, C, D ;*

— dozarea Cu, Fe seric (ciroze din b. Wilson și hemocromatoză).

Asterixis = deviație laterală a degetelor, cu flexie extensie a articulațiilor metacarpofalangiene

Scanned with OKEN Scanner

5. *Teste ce exclud alte come :*

— glicemia (hipo ↓ , hiperglicemii ↑ = *comele diabetice);*

— ureea în sânge ↑ = *coma uremică ;*

— rezerva alcalină ↓ = acidoză din insuficiența respiratorie.

Psihometrie

Se folosesc teste ce includ orientarea temporospațială și la persoană, rememorarea unor evenimente, scăderea seriată a cifrei 7, testul scrisului, desenarea unei stele prin unirea a 5 puncte. Evident, sunt utile în fazele ce preced instalarea comei.

EEG

Sunt prezente anomalii nespecifice ce apar și în alte stări metabolice ca : uremie, hipercapnie, hipoglicemii.

Modificările pot apărea înaintea deteriorării clinice și pot persista și după rezoluția comei.

Există o corelație foarte bună între EEG și gradul encefalopatiei.

EEG poate, pe de altă parte, elimina și leziunile organice cerebrale sau comițialitatea.

În faze avansate, pot apărea unde paroxistice trifazate.

Răspunsuri evocate la potențialele vizuale (VER), testează integritatea funcțională a SNC și a sistemului vizual în particular.

PROGNOSTIC

Insuficiența hepatică acută fulminantă are un prognostic mai sever ca în forma cronică.

Scăderea diametrelor ficatului, pierderea reflexului oculovestibular, asocierea hemoragiei sau a insuficienței renale = factori de prognostic sever.

Insuficiența hepatică cronică are un prognostic mai bun, gradat de unii indici selectați ce permit chiar o clasificare utilizată în clinica insuficienței hepatice cronice : icter, ascită, albuminemie, timp de protrombină alungit.

Clasificarea propusă de Child pentru bolnavii cu insuficiență hepatică cronică are, în primul rând, o valoare prognostică. Ea utilizează atât parametrii ce reflectă severitatea leziunii hepatice (icterul), cât și cei ce se referă la insuficiența hepatocitului (protrombina, albumina serică, starea de nutriție), la prezența hipertensiunii portale (ascita), la severitatea encefalopatiei portale.

Clasificarea evidențiază corelarea severității encefalopatiei portale cu retenția BSP ce este un indice fidel al masei de parenchim hepatic funcțional.

Clasificarea este utilizată și în stabilirea indicațiilor de tratament chirurgical (shunturi, transplant hepatic) și în aprecierea riscurilor acestora.

Scanned with OKEN Scanner

CLASIFICARE CHILD (modificat TURCOTTE)
a insuficienței hepatice cronice

Parametrul	Grupa A	Grupa B	Grupa C
Icter (bilirubină)	2 mg%	2—3 mg%	3 mg%
ALBUMINE (ser)	3,5 g%	3—3,5 g%	3 g%
PROTROMBINA	90—100%	70% ușor	70%
B S P	10%	10—20%	20%
ASCITĂ	—	+/ușor reductibilă	+/greu reductibilă
ENCEFALOPATIA HEPATICĂ	—	minimă	manifestă
STARE DE NUTRIȚIE	excelentă	bună	deficitară
Episoade anterioare de insuficiență hepatică	NU	NU	prezente

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Creierul este normal structural, cu excepția unor cazuri de C.H. și shunturi portal sistemice, în care se constată :

1) *O creștere a numărului și mărimii astrocitelor tip II Alzheimer* ce se găsesc în substanța cenușie a creierului mare, în cerebel, putamen, globus pallidus.

Aceste modificări sunt reversibile și sunt identice în toate bolile hepatice și shunturi.

NH_3 este un toxic direct pentru culturile de astrocite și, probabil, cauza leziunilor.

2) *Creșterea presiunii intracraniene și edemul cerebral.* Sunt consecințele insuficienței hepatice acute și produc hernieri cerebrale și corticale ce pot duce la deces.

Sunt produse de factorii vasogeni ce cresc permeabilitatea barierei hematoencefalice, de factorii citotoxici ce dereglează osmolaritatea normală și de expansiunea volumului extracelular.

3) *Hipotrofia optică sau corticală* poate fi consecința creșterii presiunii intracraniene sau a unor tratamente excesive.

SINDROMUL HEPATORENAL (S.H.R.)

Definiție

Este o insuficiență renală terminală ce apare la bolnavii cu afecțiuni hepatice avansate.

Scanned with OKEN Scanner

Studii de hemodinamică au arătat o reducere semnificativă a perfuziei renale. Arteriografia selectivă, cât și tehnica spălării cu ^{133}Xe au demonstrat, de asemenea, o marcată reducere a perfuziei renale și, mai ales, a perfuziei corticale.

ETIOPATOGENIE

Este o insuficiență renală acută ce are drept substrat o dereglare circulatorie, deci este o insuficiență circulatorie renală, care apare în stadii avansate ale cirozei. Se datorează reducerii fluxului plasmatic renal FPR, cu consecință reducerea filtratului glomerular (FG). Reducerea FPR se produce prin spasme ale arteriolelor aferente glomerulare. Angiografiile efectuate intra vitam arată modificări arteriolare, cu neregularități ale calibrului, zone de îngustare, ce dispar complet pe nefrograma efectuată postmortem.

Modificările circulației intrarenale sunt complexe și nu se reduc la spasme ale arteriolelor aferente. Se deschid și shunturi care ocolesc corticala ce este ischemiată.

Mecanismul de apariție al spasmului arteriolei aferente glomerulare este foarte complex și multicauzal (fig. 44).

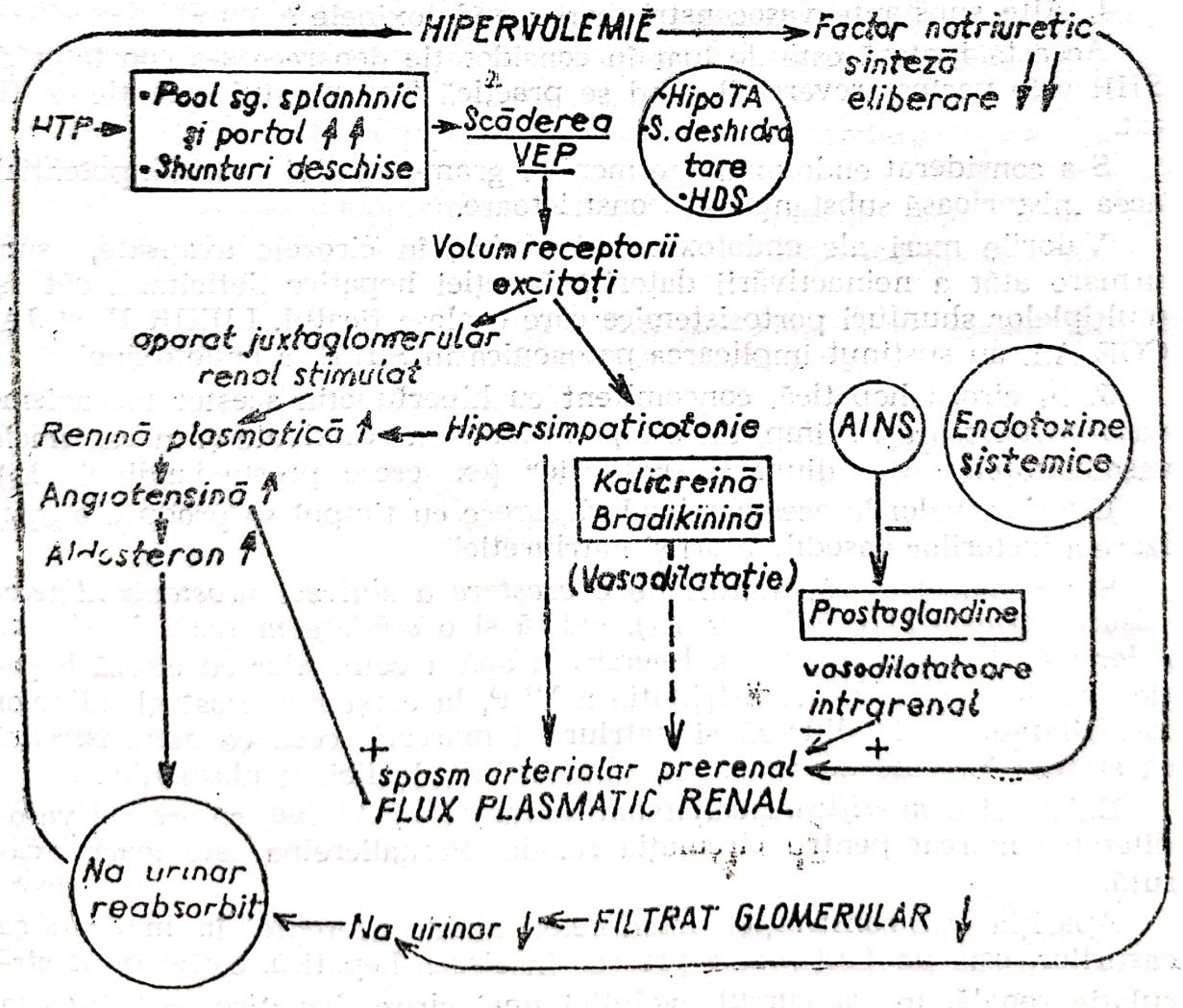


Fig. 44. Dereglările renale din ciroza hepatică compensată.

Scanned with OKEN Scanner

1. Scăderea volumului plasmatic sistemic, (volumul eficient plasmatic VEP) în ciroza hepatică, se datorează stazei în patul capilar din teritoriul portal și splanhnic, cât și vasodilatației periferice și shunturilor. Ulterior, când se dezvoltă și ascita, scăderea VEP este mai accentuată.

2. Volumreceptorii din circulație, cât și cei din aparatul juxtaglomerular renal sunt sesizați.

3. Se discută rolul factorilor hormonali și neurali, din circulația intrarenală și sistemică (sistemul renină-angiotensină-aldosteron și mediatorii simpatici) în exces, ce produc vasoconstricția arteriolei aferente, astfel explicându-se interesarea precoce a rinichiului, cu scăderea fluxului renal și reducerea filtratului glomerular.

a) *Crește activitatea sistemului nervos simpatic.* Este posibil ca aceasta să fie veriga inițială ce induce o hiperactivitate a axului renină-angitensină antrenată secundar modificării de volum eficient plasmatic.

b) *Sistemul renină angiotensină este activat.* S-au decelat atât valori crescute ale reninei plasmatice, cât și ale angiotensinei. Deoarece în toate cazurile există o insuficiență hepatică severă, s-ar presupune că renina, ce se sintetizează dintr-o substanță precursoare, α_2 — globulina hepatică, ar trebui să fie scăzută. Este posibil ca renina plasmatică să provină dintr-o sinteză excesivă, la nivelul aparatului juxtaglomerular. Valorile mari ale angiotensinei explică vasoconstricția renală.

4. Alte substanțe vasoconstrictoare : endotoxinele ?

Această ipoteză este de luat în considerație deoarece s-a constatat că SHR este perfect reversibil când se practică transplantul ortoptic de ficat.

S-a considerat endotoxina germenilor gram-negativi ca fiind, potențial, acea misterioasă substanță vasoconstrictoare.

Valorile mari ale endotoxinei sistemice, în cirozele avansate, sunt urmare atât a neinactivării datorită funcției hepatice deficitare, cât și multiplelor shunturi portosistemice care ocolesc ficatul. LIEHR H. și JACOB A.I. au susținut implicarea patogenică în S.H.R. a endotoxinei.

5. În ciroza hepatică, concomitent cu hiperfuncția acestor mecanisme vasoconstrictoare în timp, tot compensator sunt reactivate și mecanismele vasodilatatoare sau diureice „naturale“ (ex. cresc prostaglandinele E_2).

Ulterior, valorile acestora scad, deoarece cu timpul se produce o epuizare a factorilor vasodilatatori și natriuretici.

S-a demonstrat că, alături de o *creștere a sintezei prostaglandinelor vasoconstrictoare* (tromboxan A_2), există și o *scădere marcată în sinteza celor vasodilatatoare* (PGE_2). Imersia în apă a bolnavilor cu ciroză hepatică va duce, printr-o redistribuție a VEP, la creșterea prostaglandinelor vasodilatatoare, la diureză și natriureză marcată, ceea ce demonstrează că sinteza lor este dominată de VEP (volumul eficient plasmatic).

Există și o *modificare a sistemului kalicreină-kinină*, ce are rol vasodilatator marcat pentru circulația renală. Prekalicreina este foarte scăzută.

Apariția vasoconstricției arteriolelor renale aferente, în majoritatea cazurilor, este un fapt foarte precoce în ciroza hepatică, astfel încât circulația renală, în tot cursul evoluției unei ciroze hepatice, este într-un echilibru foarte precar.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă se supraadaugă acțiunea unor factori, diverși etiologic, care pot accentua aceste dereglări, aflate într-un echilibru patologic, se poate declanșa S.H.R.

FACTORI ETIOLOGICI

1. **Factori care scad volumul eficient plasmatic** sunt :

— *Hipotensiunea arterială ;*

— *S. deshidratare*, datorat unor cauze multiple, uneori combinate, mai frecvent izolate :

— tratament intempestiv cu diuretice ;
— sindrom febril de orice cauză ;
— paracenteza intempestivă ;
— sindromul diareic ;
— insuficiența cardiacă ;
— hemoragiile digestive superioare.

2. **Medicația**. Există posibilitatea ca anumite substanțe să inducă o inhibiție a sintezei de prostaglandine vasodilatatoare, ceea ce produce o alterare foarte mare a hemodinamicii interrenale, cu scăderea PG_2 și accentuarea retenției de sodiu. De aceea, administrarea de antiinflamatorii nesterioidiene (AINS), care inhibă sinteza de prostglandine, poate induce S.H.R.

3. Se discută mult și rolul **endotoxemiei** .care produce hipotensiune sistemică.

În C.H. nivelul endotoxinelor circulatorii, apreciat prin testul Limulus assay, este crescut datorită neinactivării hepatice și shunturilor portosistemice.

Este o evidență clinică apariția S.H.R. la bolnavii cu ciroză hepatică severă și, uneori, cu peritonită spontană bacteriană.

Orice creștere a nivelului andotoxinelor, datorată unor infecții cu germeni ce eliberează endotoxină sau datorată hiperabsorbției intestinale (intestinul ischemic, în șoc hipovolemic sau posthemoragie digestivă este traversat de cantități mari de endotoxine), va accentua această vasoconstricție și poate declanșa S.H.R.

SINDROMUL PSEUDOHEPATORENAL

Deoarece S.H.R. apare la bolnavi cu C.H. avansată, deci cu un marcat sindrom de insuficiență hepatică, este necesar a diferenția insuficiența renală din S.H.R. de câteva entități, ce se pot grupa sub denumirea de *sindrom pseudohepatorenal*.

Din punct de vedere practic este foarte importantă delimitarea, deoarece aceste entități beneficiază uneori de tratament specific, spre deosebire de S.H.R. în care, de obicei, orice tentativă terapeutică rămâne fără rezultat.

1. **Insuficiența renală ce se dezvoltă la bolnavii cu C.H.,** fără legătură etiopatogenică cu ciroza :

Scanned with OKEN Scanner

— *I.R.A. de cauze prerenale :*
  — hipertensiune arterială malignă ;
  — sindroame de deshidratare ;
  — insuficiență cardiacă.
— *I.R.A. prin boli renale intrinseci :*
  — glomerulonefrite acute cu complexe imune ;
  — pielonefrite acute ;
  — necroza tubulară acută ;
  — colagenoze (lupus eritematos diseminat, periartrita nodoasă).
— *I.R.A. prin nefropatii obstructive :*
  — litiază renală ;
  — adenom de prostată.

2. Afecțiuni prin factori etiologici ce interesează concomitent ficatul și rinichii ——→ *insuficiență hepatorenală.*

Spre deosebire de S.H.R., în care afectarea rinichiului este secundară bolii hepatice avansate, în aceste afecțiuni leziunile hepatice și renale sunt concomitent și produse de aceiași factori :
— infecție cu leptospira icterohemoragică ;
— boala polichistică hepatorenală ;
— sindrom șoc toxicoseptic ;
— intoxicații cu substanțe ce generează tubulonecroză acută dar afectează și ficatul (tetraclorură de carbon, paracetamol, sulfamide, substanțe de contrast iodate etc.) ;
— amiloidoza.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Pacienții se prezintă cu semnele clinice ale unei insuficiențe hepatice severe produsă de o afecțiune hepatică avansată : ascită, icter, encefalopatie hepatică și sindrom hemoragipar.

Se instalează treptat o *oligurie severă și progresivă* (< 500 ml/24 h).

Sunt evidențiați în anamneza recentă factori etiologici declanșatori, adică : sindrom de deshidratare, insuficiență cardiacă și hemoragii digestive, tratament intempestiv cu diuretice, paracenteze.

Examenul clinic este foarte important deoarece orientează explorarea ulterioară.

Atât teoretic, cât și practic însă, indiferent de etiologie, în etapa inițială a diagnosticului trebuie avută în vedere o primă întrebare :

1. Există sau nu leziuni renale ?

Se efectuează :
— cercetarea sedimentului urinar ;
— dozarea Na urinar ;
— osmolaritatea urinară ;
— creatinina serică și urinară și raportul lor.

Rezultatele permit a clasifica toate cazurile în trei grupe, două fără leziuni renale și o grupă cu leziuni renale. Este de notat că, în această etapă, nu se poate diferenția S.H.R. de azotemia prerenală și, deci, de insuficiența renală de cauze circulatorii (vezi tabelul următor).

Scanned with OKEN Scanner

Parametrul	Azotemia prerenală	Sindrom hepatorenal	Insuficiența renală acută
Natriu urinar	<10 mEq/l	<10 mEq/l	> 30 mEq/l (nu se mai produce reabsorbția deoarece există leziuni ale tubilor)
Osmolaritatea urinară	≈100 mOsm. deci mai mare ca osmolaritatea plasmei = putere de concentrare normală	≈100 mOsm.	Egal cu osmolaritatea plasmei = capacitatea de concentrare este scăzută
Sediment urinar	Normal	Normal	Detritusuri celulare, hematii, leucocite, germeni, proteinurie
Creatinina urinară/ Creatinina plasmatică	> 30 : 1	> 30 : 1	< 20 : 1

De fapt, din acest punct de vedere, adică al prezenței leziunilor renale, deosebim cazuri cu și fără leziuni renale :

— Leziuni renale absente :
  — sindromul hepatorenal ;
  — I.R.A. de cauză prerenală ;
  — I.R.A. din uropatii obstructive.
— Leziuni renale prezente :
  — I.R.A. din boli intrinseci ;
  — insuficiențe hepatorenale.

Ecografia și probe complexe de laborator delimitează afecțiuni renale intrinseci și uropatiile obstructive.

2. **Diagnosticul etiologic al afecțiunii renale** ce a produs insuficiența renală necesită **explorări suplimentare.**

Laborator :

— ASLO, cx. imune, electroforeza (glomerulonefrite) ;
— urocultura, hemocultura, VSH, leucograma, fibrinogen (pielonefrite) ;
— FAN, cx. imune, complement (colagenoze) ;
— glicemie, glicozurie (nefropatie diabetică) ;
— plus probe de toxicologie pentru sulfamide, paracetamol etc. (tubulonecroza toxică) ;
— plus probe de coagulare și nr. trombocite, fibrinogen, test de liză al globulinelor (coagulare difuză intravasculară).

Ecografia renală : modificări rneale intrinseci sugestive pentru diagnosticul de :

— glomerulopatii ;
— pielonefrite ;
— rinichi polichistic.

3. **Diagnosticul unor afecțiuni postrenale** (uropatii obstructive).

Ecografia renovezicală :

— litiază renală, ureterală, vezicală ;

Scanned with OKEN Scanner

— tumori compresive ;
— fibrom uterin, tumori anexiale ;
— adenom de prostată.

Toate aceste afecțiuni, odată recunoscute, vor beneficia de tratament.

În practică este mult mai complicat ; constatăm aceiași factori ce pot declanșa I.R.A. funcțională și tranzitorie la cirotici (adică hipovolemia, HDS și sindromul de deshidratare) pot genera și sindromul hepatorenal. Numai evoluția favorabilă a I.R.A., cu tratament adecvat (corecția deshidratării, controlul hemoragiei digestive etc.), exclude S.H.R. care se caracterizează prin neresponzivitatea la tratament.

De fapt, este important de reținut că, la un bolnav cu C.H. avansată, orice modificare a fluxului plasmatic renal poate induce, cel mai frecvent, I.R.A. tranzitorie sau S.H.R. Din acest punct de vedere, sunt de reținut, factorii cei mai frecvenți :

a. Sindrom de deshidratare prin exces de diuretice, paracenteze, sau stări febrile datorate HDS ;

b. Anemia posthemoragică ;

c. Insuficiența cardiacă supraadăugată.

Decelarea insuficienței cardiace este uneori dificilă deoarece coexistența cu ciroza modifică tabloul clinic al ambelor afecțiuni și, pe de altă parte, amândouă au în comun sindromul de hipervolemie ce apare clinic ca plus ponderal, edem, ascită, oligurie, edem pulmonar, hidrotorax.

În insuficiența cardiacă se adaugă :

— sindromul de hipertensiune venoasă, cât și cardiomegalia cu galopul ventricular ;

— semnele afecțiunilor ce au generat-o (valvulopatie, HTA etc.).

Ex. ecografic al cordului este necesar deoarece evidențiază dilatațiile cavităților, dinamica și morfologia valvulelor, grosimea miocardului și a septului, ca și motilitatea acestora, prezența lichidului în cavitatea pericardică, diametrul venei cave superioare etc.

ICTERUL

Definiție

Este un sindrom caracterizat prin exces de pigmenți biliari în ser ce se depun pe conjunctive și mucoase. Icterul devine evident la valori ale bilirubinei de 2—3 mg%.

Cauzele sunt multiple, astfel încât icterul nu este un sindrom caracteristic bolilor hepatice.

METABOLISMUL BILIRUBINEI

Sursele bilirubinei

Zilnic se formează 250 mg bilirubină, din care :

— 80—85% provine prin degradarea hemoglobinei în splină ;

Scanned with OKEN Scanner

— 15—20% provine din eritropoieza ineficientă, adică prin distrugerea eritrocitelor intramedular și din hemoproteine (mioglobina, citocromi), distruse în ficat.

Transportul bilirubinei

Legată de albumină :

— 1 g albumină fixează 16 mg bilirubină ;

— alfaglobulinele, salicilatul, probenecidul, tiroxina dislocă bilirubina de pe transportor și îi cresc astfel toxicitatea.

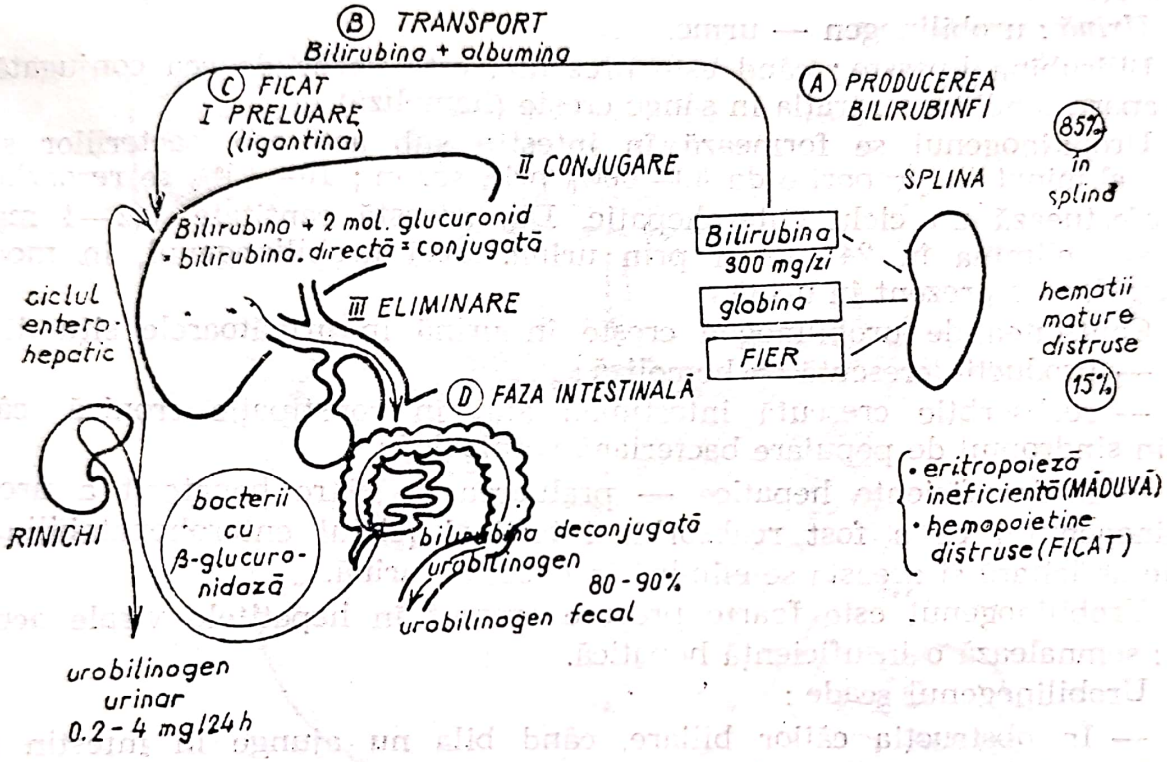


Fig. 45. Sursele bilirubinei.

Metabolismul hepatic

I. Preluarea presupune disocierea de pe albumină și fixarea pe un acceptor celular = 2 proteine citoplasmatice : Y (ligantina) + Z. Bilirubina este preluată de hepatocit la polul sinusoidal al acestuia.

II. Conjugarea, cu transformarea în diglicuronil conjugat, are loc în microzomii hepatocitului. Enzima ce efectuează este glucuronil-transferază.

III. Excreția este un proces ce consumă energie. Bilirubina conjugată este eliminată la polul sinusoidal și intră în compoziția bilei cu care ajunge în intestin. Organitele excretorii sunt : REP, aparatul Golgi, lizozomii.

Faza intestinală

Bilirubina conjugată, sub acțiunea bacteriilor, se transformă în urobilinogen. Urobilinogenul va parcurge mai multe căi :

1) se elimină cu fecalele → stercobilinogen → stercobilina (40—280mg/24 ore) ;

Scanned with OKEN Scanner

2) se reabsoarbe în ciclul enterohepatic. Din această fracție reabsorbită o parte se elimină renal ca urobilină (< 4 g/24 ore).

În mod normal, în ser și urină, pigmenții și metaboliții lor au o anumită distribuție.

Ser :

— Bilirubina totală 0,3—1 mg% din care :

— 75—80% este directă ;

— 20—25% indirectă.

— Sărurile biliare se găsesc în concentrație foarte mică : (2,26 ± 0,29 μg/ml).

Urină : urobilinogen — urme.

Bilirubina lipsește ; când este prezentă, este vorba de cea conjugată ce apare când concentrația în sânge crește (hemoliză).

Urobilinogenul se formează în intestin sub acțiunea bacteriilor și este eliminat în proporție de 80—90% prin scaun ; 10—15% se resoarbe și efectuează un ciclu enterohepatic. Din această cantitate, 0,2—4 mg se vor elimina în 24 ore și prin urină. Deci urobilinogenul, în mod normal, este prezent în urină.

Cantitatea de urobilinogen crește în urină în următoarele situații :

— producție crescută = hemoliză ;

— reabsorbție crescută intestinală atât în constipație cronică, cât și în sindromul de populare bacteriană patologică ;

— în insuficiențe hepatice — preluarea de către hepatocit a urobilinogenului ce a fost reabsorbit intestinal (ciclul enterohepatobiliar) este deficitară și aceasta se elimină în exces de urină.

Urobilinogenul este foarte precoce crescut în hepatitele virale acute : semnalează o insuficiență hepatică.

Urobilinogenul scade :

— În obstrucția căilor biliare, când bila nu ajunge în intestin și deci urobilinogenul nu se formează ;

— Prin reabsorbția scăzută în intestin în :

— sindrom diareic cronic ;

— alterarea florei datorită antibioterapiei.

— În insuficiența renală cronică.

Sărurile biliare — normal lipsesc din urină. Când sunt prezente (în ictere colestatice sau hepatitice) înseamnă că a crescut cantitatea lor în ser.

ETIOLOGIA ICTERELOR

Ictere hemolitice

Exces de producere a bilirubinei :

— anemii hemolitice de cauze imune și neimune ;

— sindromul de eritropoieză ineficientă. Acesta apare în boli hematologice cu hiperplazia seriei roșii. Se distrug eritrocitele din măduva osoasă deoarece sunt imature.

Scanned with OKEN Scanner

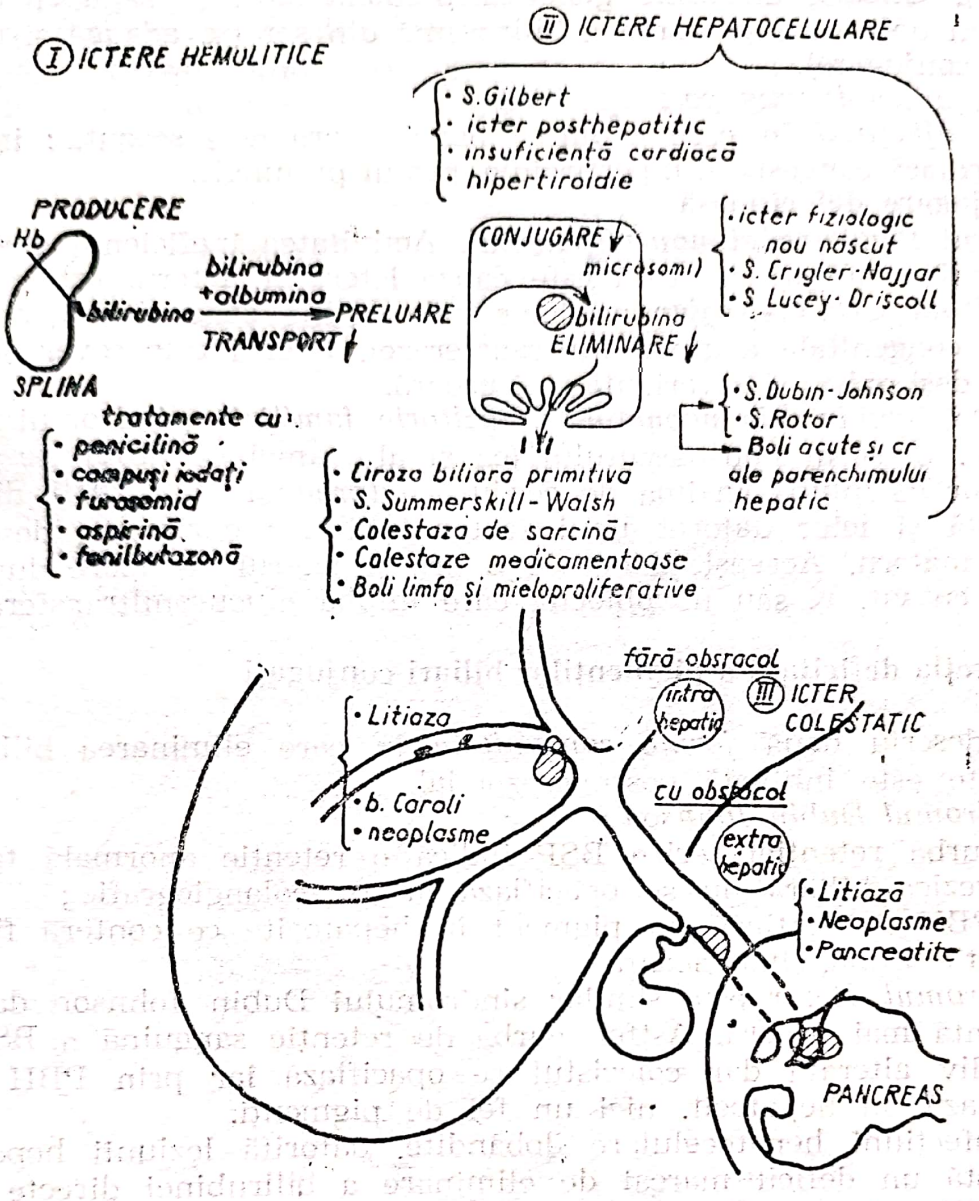


Fig. 46. Etiologia icterelor.

Ictere hepatocelulare (mecanisme)

Bilirubina indirectă este transportată de albumina plasmatică, dar poate fi dislocată de substanțe ca: antibiotice (penicilina), analgezice (salicilații și fenilbutazona), substanțe de contrast (compușii iodați), diuretice (furosemid).

Ictere hepatocelulare (mecanisme)

Preluare hepatică deficitară

Bilirubina se separă de albumină, traversează sinusoidul și, la suprafața hepatocitului, este preluată de proteine (ligantine Y și Z) și transportată în REP unde are loc conjugarea.

Scanned with OKEN Scanner

Boala Gilbert, anomalie genetică predominantă la sexul masculin, constă în deficit de preluare a bilirubinei din ser (se adaugă și un deficit de conjugare).

Hiperbilirubinemia posthepatitică

Alte afecțiuni în care captarea hepatocitară este scăzută : insuficiența cardiacă congestivă, hipertiroidie, postul prelungit.

Conjugare defectuoasă

Icterul fiziologic al nou-născutului. Activitatea ineficientă a enzimei glucuroniltransferaza imatură este cauza icterului. Icterul este pasager.

Sindrom Crigler-Najjar = icter nehemolitic congenital generat de absența congenitală a glucuroniltransferazei. Icterul este sever și poate fi letal, deși există și o variantă mai ușoară.

Hiperbilirubinemia neonatală tranzitorie familială (sindromul Lucey-Driscoll). În serul nou-născutului (ca și al mamei de altfel) se găsește un factor ce inhibă enzima de conjugare (pregnan 3 α, 20 ß, diol).

Există și icter datorat unui factor inhibitor enzimatic, descris în laptele matern. Aceeași patogenie o are și icterul ce apare după tratament cu vit. K sau novobiocin, care inhibă glucuroniltransferaza.

Excreția deficitară a pigmenților biliari conjugați

Se descriu două *forme congenitale* în care eliminarea bilirubinei conjugate este inhibată postmicrozomial.

Sindromul Dubin Johnson :

— curba retenției serice BSP indică o retenție anormală tardivă ;

— vezica biliară nu se opacifiază la ex. colangiografic ;

— PBH evidențiază un pigment în hepatocite ce conferă ficatului o coloratie brună, chiar neagră.

Sindromul Rotor este similar sindromului Dubin Johnson dar pare o variantă mai ușoară. Astfel, curba de retenție sanguină a BSP este tot tardiv alterată dar colecistul se opacifiază iar prin PBH nu se evidențiază, în hepatocit, nici un fel de pigmenți.

În afecțiuni hepatocelulare dobândite, datorită leziunii hepatocitului există un deficit marcat de eliminare a bilirubinei directe în arborele biliar și aceasta crește în ser.

Afecțiuni acute :

— hepatite virale și medicamentoase ;

— hepatite toxice (inclusiv alcoolice) ;

— hepatita din spirochetoza icterohemoragică și mononucleoza infecțioasă.

Afecțiuni cronice :

— cirozele hepatice.

Ictere colestatice

Icterele colestatice (fig. 47) apar prin dereglarea excreției bilirubinei, ce traversează canalele biliare, de la hepatocit până la nivelul duodenului.

Bilirubina, conjugată în hepatocit, este eliminată la polul biliar al acestuia, împreună cu celelalte componente ale bilei. De aceea, icterele colestatice asociază, în afara creșterii bilirubinei, și o creștere a altor substanțe ce se elimină biliar (colesterol, lipide, săruri biliare).

Scanned with OKEN Scanner

Colestaza, adică scăderea fluxului biliar, poate fi produsă de factori care acționează intrahepatic sau extrahepatic.

Colestaza extrahepatică este produsă întotdeauna de obstacole pe căile biliare sau în afara lor, ce dau compresie, deci se va însoți de o dilatare a căilor biliare.

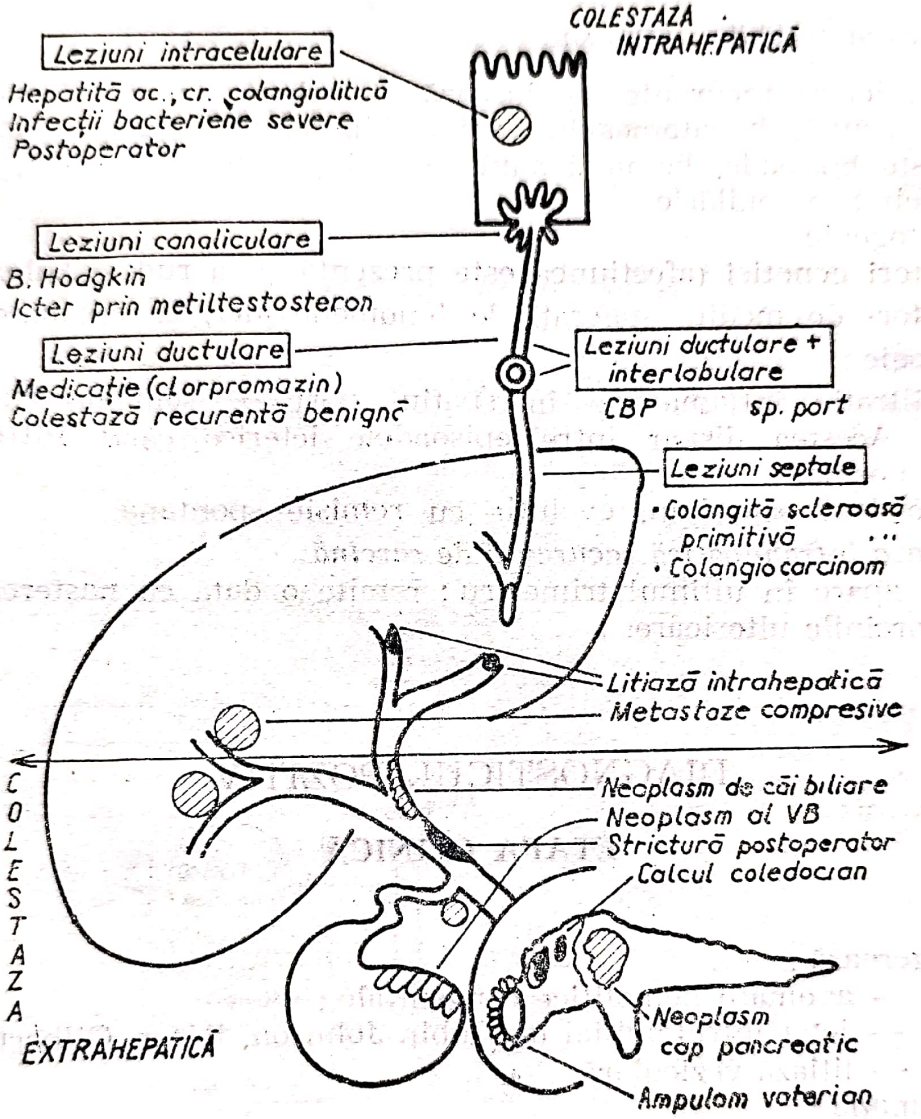


Fig. 47. Ictere colestatice — etiologie.

Colestaza intrahepatică are o etiologie mult mai complexă, iar cât privește mecanismul de apariție, sunt de reținut atât colestazele prin obstacol, cu dilatarea căilor biliare în aval, cât și colestazele fără obstacol.

Secreția biliară are o fracțiune dependentă de sărurile biliare și o fracțiune independentă. Fracțiunea dependentă de sărurile biliare presupune și secreția de apă, anioni anorganici, iar cea independentă poate fi suprimată prin inhibiția transportului activ de Na.

Azi se consideră, pentru colestaza fără obstacol (cea intrahepatică), că modificarea primară este în secreția sărurilor biliare (deci este o boală a hepatocitului), care antrenează ulterior staza biliară. Experimental, s-a demonstrat că o creștere a acizilor biliari monohidroxilați

(acidul litocolic) poate produce colestaza prin scăderea secreției (leziuni ale microvililor.

Am reținut din multitudinea cauzelor *unele forme etiologice particulare* — cu recurență :

Colestaza intrahepatică recurentă benignă

Boala Summerskill — Walshe

Clinic : ictere recurente ce durează 1—4 luni, cu greață, vărsături, dureri și prurit, hepatomegalie, urine hipercrome, scaune hipocrome. Între aceste episoade, bolnavii sunt fără simptome ; de obicei, afecțiunea are debut în copilărie.

Etiopatogenie :

— factori genetici (afecțiunea este prezentă și la rudele bolnavului) ;

— factori de mediu, sugerați de fenomene alergice cutanate.

Histologie :

— infiltrație inflamatorie în spațiul port + semnele clasice de colestază. Acestea dispar între episoadele icterice când PBH relevă un aspect normal.

Prognosticul este bun, evoluția cu remisie spontană.

Colestaza intrahepatică recurentă de sarcină

Icterul apare în ultimul trimestru ; remite o dată cu nașterea, apare la toate sarcinile ulterioare.

DIAGNOSTICUL POZITIV

ETAPA CLINICĂ

AHC

— Sugerează :

— anomalii hemolitice congenitale ;

— icter intrafamilial (s. Dubin-Johnson, Roter, Gilbert) ;

— litiază veziculară.

— Ocupația :

— mediu substanțe hepatotoxice (CCl_4) ;

— personal sanitar, în special în serviciile de dializă (cotaminare cu virusurile hepatice).

APP

— Colecistectomia — posibil litiază restantă sau „de novo".

— Rezecția unor tumori maligne ale tubului digestiv, cu un icter ce apare la 6 săptămâni, sugerează hepatita virală. Dacă icterul apare la câteva luni, este cu mare probabilitate prin metastaze.

Istoricul :

— Colică = icter litiazic ;

— Pruritul = colestază ;

— Febra = angiocolite.

Ex. obiectiv :

— Stigmate de insuficiență hepatocelulară, steluțe vasculare, eritem palmar, ginecomastie.

Scanned with OKEN Scanner

— Scaun :
  — hipocolic = obstrucție ;
  — pleiocrom = hemoliză.
— Urina hipercromă :
  — hemoliză sau
  — icter hepatocelular.
— Hepatomegalie — icter hepatocelular sau colestatic.
— *Vezica biliară palpabilă*, semn Courvoisier-Terrier — tumoră pancreatică.
— Splenomegalie — ciroză sau anemie hemolitică.

ETAPA DE LABORATOR

Prima fază în diagnostic este cercetarea bilirubinei serice, funcție de care distingem ictere cu bilirubină indirectă și ictere cu bilirubină directă.

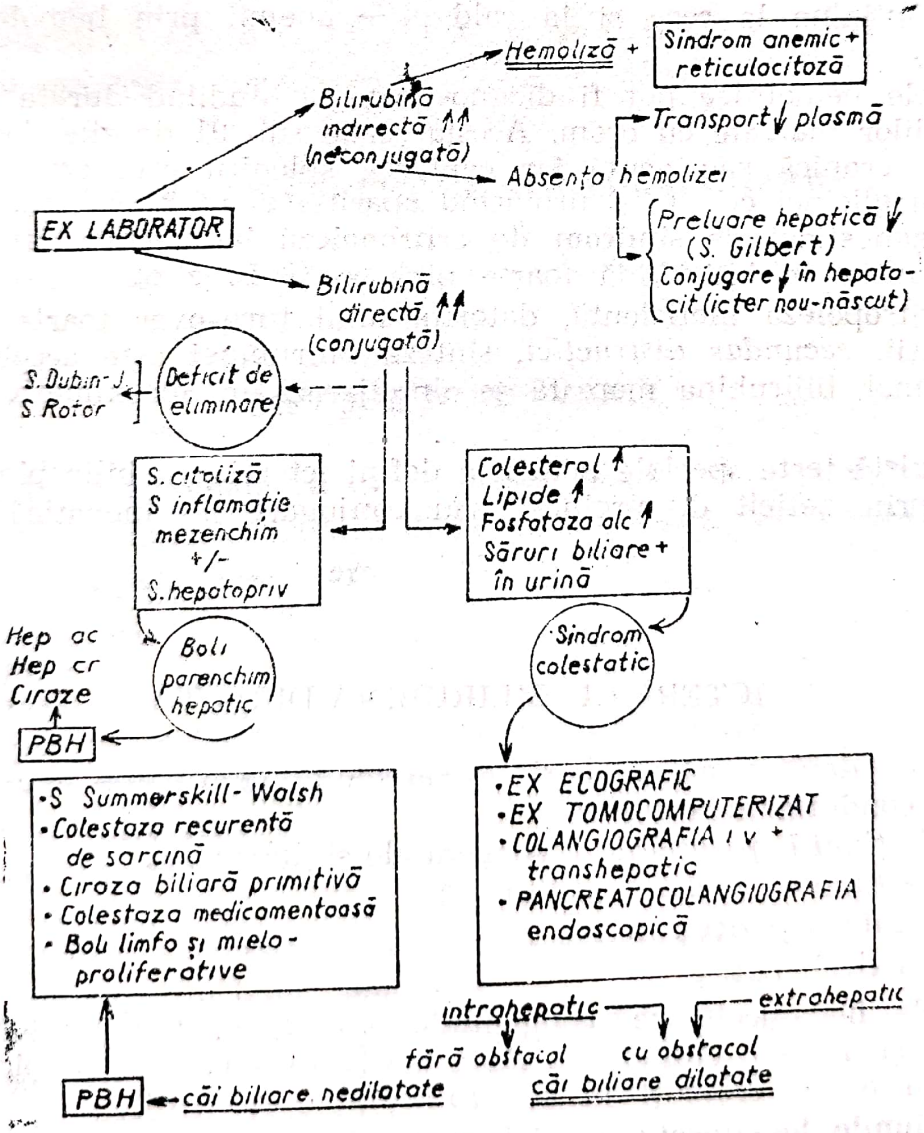


Fig. 48. Diagnosticul sindromului icteric.

Scanned with OKEN Scanner

ICTERE CU BILIRUBINA INDIRECTĂ

Din cele patru grupuri de ictere, care se descriu cu creșterea bilirubinemiei indirecte, se pot individualiza mai bine :

Icterele hemolitice :

1) *Excesul de bilirubină neconjugată va conduce la exces de bilirubină conjugată,* urobilinogen urinar și fecal crescut, cu urine hipercrome și scaune pleiocrome ;

2) Caracteristic asociază și :

— anemie ;

— splenomegalie.

3) Fier seric ↑ + reticulocitoză.

4) Teste pozitive pentru diverse tipuri de anemie hemolitică. Astfel :

— test Coombs direct și indirect + ;

— electroforeza Hb → dg. + al talasemiei ;

— dozarea glucozo-6 P-dehidrogenazei în eritrocite ;

— test Ham ++ → hemoglobinemia paroxistică nocturnă ;

— aglutinine la rece și la cald + → anemii prin hemoliză autoimună.

Icterele hemolitice pot fi diagnosticate și studiind durata de viață a hematiilor marcate cu crom. Acesta scade sub 91 de zile dacă există hemoliză cronică sau acută iar captarea splenică este crescută. Prin marcarea glicinei cu ^{14}C și urmărind apariția ei în bilirubină, se poate pune diagnosticul de **sindrom de eritropoieză ineficientă,** atunci când aceasta apare în bilirubină foarte precoce (≤ 10 zile).

În eritropoieza ineficientă, datorită unui turn-over foarte rapid al seriei roșii, *secundar distrucției,* sinteza bilirubinei este accelerată. În mod normal, bilirubina marcată se sintetizează în aproximativ 90—120 de zile.

Nu există teste speciale pentru a defini icterele cu bilirubină neconjugată, prin deficit de preluare sau conjugare intrahepatică defectuoasă.

ICTERE CU BILIRUBINĂ DIRECTĂ

Cuprind două mari categorii de afecțiuni ce trebuie deosebite deoarece și conduita va fi diferită :

— *Afecțiuni hepatocelulare* congenitale și dobândite.

— *Afecțiuni obstructive* (colestază) :

— intrahepatice ;

— extrahepatice.

Icterele hepatocelulare congenitale au caracteristicile amintite la etiologie, și anume, eliminarea BSP tardiv dificilă ca și a pigmenților, ce rămân astfel crescuți în ser (bilirubina directă ↑).

Afecțiunile hepatocelulare dobândite (hepatite cronice, ciroze hepatice au unele caracteristici biologice comune :

Scanned with OKEN Scanner

— Sindromul lezional hepatic :
  — s. citoliză ;
  — s. hiperactivitate mezenchimală.
— S. insuficiență hepatocelulară : — colesterol ↓ — lipide ↓ — albumine ↑ — factorii complexului protrombinic ↓ } ser ;

Afecțiunile colestatice au unele caracteristici biologice :
— Hiperbilirubinemie directă și acizi biliari crescuți în ser ;
— Colesterol și lipide totale crescute, fosfolipidele crescute ;
— Lipoproteinele ↑ ;
— Lipoproteină specifică bogată în fosfolipide = lipoproteina X (LP—X) ;
— Fosfataza alcalină crește (ca și 5-nucleotidaza și γ -glutamiltranspeptidaza).

În forma cronică de colestază se adaugă și s. steatoree cu malabsorbție, *sărurile biliare* lipsesc din intestinul subțire :
— absorbția lipidelor este alterată ——→ steatoree ;
— absorbția vitaminelor A, D, E, K și a calciului scăzută, cu consecințe osteoporoză, osteomalacie, tulburări cutanate (s. hemoragipar).

ETAPA DE CERCETARE A CĂILOR BILIARE

Se impune, ca etapă de diagnosticare, cercetarea căilor biliare.

METODE NONINVAZIVE

Ecografia abdominală va evidenția căi biliare dilatate sau nu.
Alte date orientative pentru diagnostic, furnizate de ecografie, sunt :
Structura hepatic modificată :
— metastaze ;
— hepatom ;
— ciroza.
— Aspectul sistemului venos portal (vene dilatate) = sindrom de hipertensiune portală (de obicei ciroza hepatică).
— Litiază colecistică.
— Ascită (diagnostic + ciroză hepatică).
— Pancreas anormal :
  — neoplasme, pseudochiste, abcese, calcificări ;
  — dilatarea ductelor pancreatice.

Examenul ecografic are însă și unele limite, și anume :
a) În 90—95%, calculii coledocieni sunt greu vizibili ;
b) Există obstrucție fără dilatație :
— când obstrucția este foarte precoce sau este parțială

Scanned with OKEN Scanner

— parenchimul hepatic foarte sclerozat nu permite dilatarea căilor biliare (ciroze hepatice avansate)

— dacă se asociază și o colangită scleroasă primitivă. Deoarece căile biliare sunt interesate prin inflamație și scleroză, ele nu se pot dilata.

Tomografia computerizată are cam aceeași rezoluție diagnostică cu ecografia, dar vizualizează mai bine organele parenchimatoase solide. În schimb, vizualizează mult mai puțin bine calculii biliari ce nu conțin calciu.

Tehnici radioizotopice

Se injectează i.v. ^{99}Tc HIDA și se urmărește eliminarea după ce a fost preluat de hepatocit. Normal apare în duoden (se detectează cu gammacameră/60 minute).

Tehnica este utilă în diagnosticarea colecistitei acute, ca și în obstrucția parțială a CBP.

Factorii de eroare sunt : 1) asocierea de boli hepatocitare ce întârzie eliminarea (preluarea este și ea tardivă din ser) și 2) ictere cu bilirubină > 8—10 mg%.

Colangiografia intravenoasă

Substanța de contrast injectată i.v. este preluată de hepatocit și excretată, obținându-se o imagine completă a colecistului și a căilor biliare cu toate detaliile morfologice. Se pot vizualiza căile biliare dilatate și sediul obstacolului.

Această examinare nu poate fi efectuată dacă bilirubina depășește 3 mg% sau dacă există o boală hepatică cronică cu insuficiență hepatocelulară.

De asemenea, nu se vor explora prin colangiografie cazurile cu intoleranță la compușii iodați și insuficiența renală cronică.

PROCEDURI DIAGNOSTICE INVAZIVE

Colangiografia transhepatică

Se plonjează un ac Ciba (0,7 mm în diametru), ghidat fluoroscopic, într-un duct hepatic și se injectează contrastantul. Se vor administra antibiotice profilactic, anterior cu 30′ și în continuare 24 sau 48 ore după (ampicilină 1 g i.v. la 6 ore + gentamicină la 8 ore).

Comentariu

1) Vizualizează foarte bine căile biliare intrahepatice și extrahepatice.

2) Aspectul este foarte caracteristic pentru cirozele hepatice : ramurile intrahepatice ale arborelui căilor biliare sunt boante (neascuțite terminal) și puține numeric.

3) Anomaliile anatomice intra- sau extrahepatice se pot vizualiza.

4) Pentru colangită scleroasă primitivă, aspect de mătănii ale arborelui biliar este caracteristic.

5) În obstrucția coledocului (prin calculi, compresii, stenoze) ; se vizualizează sediul obstacolului.

6) Anomaliile structurilor tractului intra- și extrahepatic sunt foarte bine vizualizate.

Scanned with OKEN Scanner

Explorarea are mari avantaje, în primul rând oferind o acuratețe de 80—85% în vizualizarea întregului arbore (atât zonele dilatate cât și cele normale).

Permite și procedee diagnostice și terapeutice : prelevarea citologică prin aspirație din tumori, dilatație ulterioară a structurilor evidențiate și drenaj.

Pentru a fi efectuată, necesită însă o cale biliară dilatată. Prin această explorare, zona ampulară și duodenală sunt ratate.

Colangiografia transhepatică nu se poate efectua dacă coagularea nu este normală.

Se face nu de rutină, ci, de obicei, de urgență, când este nevoie și de drenaj.

Pot apărea reacții anafilactice și insuficiențe renale, iar complicațiile nu sunt ușoare (septicemii, colangite, peritonita biliară etc.).

Pancreatocolangiografia retrogradă prin endoscop (ERCP)

Este o procedură de ales pentru situația când căile biliare nu sunt dilatate sau există obstrucție parțială sau o afecțiune intrahepatică (ex. colangita scleroasă). Conturează afecțiunile pancreasului depistate prin ecografie sau tomografie computerizată.

Avantajele, față de colangiografia transhepatică, sunt :

— vizualizarea ductului pancreatic ;

— vizualizarea căilor nedilatate 75—80% (cu colangiografie transhepatică, 50—60%) ;

— vizualizează porțiunea distală a căilor biliare ;

— se poate obține citologie prin aspirație.

Nu este recomandabilă când există colangită netratată, când sunt prezente o pancreatită acută sau pseudochiste, deoarece poate produce pancreatite și septicemie.

ETAPA DE DIAGNOSTIC MORFOLOGIC

Biopsia hepatică transcutanată

Se pot diferenția prin acest procedeu :

— afecțiuni granulomatoase (sarcoidoze, TBC) ;

— ciroza ;

— hepatite cronice și acute ;

— tumori primitive și metastatice.

Diagnosticul morfologic comportă o discuție privind icterele colestatice. Este de reținut uniformitatea tabloului histologic, leziunile fiind de fapt total nespecifice și secundare retenției pigmenților biliari, uneori și presiunii crescute din căile biliare.

Microscopic : staza biliară ——→ acumularea bilei în hepatocite, celule Kupffer și canalele biliare, ce sunt dilatate și conțin trombi. Caracteristică este formarea de neocanalicule biliare în colestaza cronică.

Alte anomalii sunt : necroza hepatocitară și, tardiv, aspect de ciroză biliară.

Prin microscopie electronică, se observă canalicule biliare dilatate și microvili alterați, reticul endoplasmatic hipertrofiat, aparat Golgi vacuo-

Scanned with OKEN Scanner

lizat, o multitudine de vezicule la polul excretor conținând pigment biliar, iar mitocondriile au crestele foarte modificate.

Avantajele reies din acuratețea diagnosticului. Nu poate fi practicată când există tulburări de coagulare, ascită, ducte biliare dilatate intrahepatic sau infecții hepatice (abcese).

Riscurile și complicațiile se referă la hemoragii, perforații de viscere, biopsia renală, peritonita biliară, fistulă arteriovenoasă cu hemobilie, pneumotorax.

Peritoneoscopia

Este practicată sub anestezie totală ; printr-o incizie în peretele abdominal se introduce laparoscopul și se insuflă CO_2 și NO_2. Se pot vizualiza : ficatul, splina, colecistul, mezenterul, organele pelviene și se poate efectua biopsie ghidată. Nu se poate face la cei ce au aderențe, la cei cu ocluzie intestinală și în cazurile ce prezintă insuficiență cardiorespiratorie severă.

Prin laparoscopie nu se pot vizualiza pancreasul, zona periaortică, rinichii și suprarenalele.

Laparotomia

Este ultima măsură diagnostică, când celelalte nu au reușit elucidarea etiologică a unui sindrom icteric. Evidențiază cauza unor ictere obstructive extrahepatice.

În concluzie, toate etapele diagnostice urmăresc să răspundă la următoarele întrebări :

1) Ce tip de bilirubină este crescută (indirectă sau directă) ?

2) Bilirubina directă este crescută datorită unei afecțiuni hepatocelulare sau unei obstrucții pe căile biliare ?

3) Icterul obstructiv este intrahepatic sau extrahepatic ?

Icterul ce apare în ciroza hepatică prezintă unele particularități :

— În colestaza extrahepatică, ficatul cirotic nu se destinde suficient, deci hepatomegalia poate lipsi, căile biliare se vor dilata tardiv și nu totdeauna sugestiv pentru a stabili diagnosticul prin examinarea ecografică.

— Colangiografia, în schimb, are valoare mare în evidențierea sediului obstacolului.

Sunt frecvente icterele colestatice prin litiază biliară.

Pruritul tegumentelor lipsește deoarece cantitatea de săruri biliare din ser este scăzută (sindromul de insuficiență hepatică înseamnă și sinteză scăzută de săruri biliare).

— Angiocolitele, chiar în absența unor obstacole anatomice sau fistule, sunt frecvente. Există o serie de explicații, și anume :

a) prezența sindromului de populare bacteriană patologică duodenală, deci rezervor de germeni ;

b) imunitate locală scăzută (celulele Kupffer fiind interesate activ în procesul inflamator sclerogen) ;

c) fluxul biliar are presiune de infiltrare scăzută datorată unui deficit de sinteză de săruri biliare. Există de altfel o sechestrare a pool-ului biliar în căile biliare, atât intra- dar mai ales extrahepatice, ceea ce favorizează infecția.

Scanned with OKEN Scanner

Icterul în ciroza hepatică nu este neapărat semnul unei decompensări parenchimatoase. Sindromul icteric se datorează unor mecanisme complexe și poate fi de tip hepatic, hemolitic, colestatic sau mixt.

Icterele hepatice pot fi produse prin hepatite virale supraadăugate (cu alte virusuri decât cele ce au generat ciroza). Icterul poate apărea și în hepatita acută alcoolică, grefată la ciroticii ce consumă alcool, cât și prin hepatitele toxic-medicamentoase.

Colestaza are diverse cauze, ce s-ar putea grupa în :

— Afecțiuni secundare în evoluția cirozei, ca : litiaza biliară pigmentară prin hemoliză și angiocolitele. Relația acestora cu ciroza este complexă. Astfel, este posibil ca ciroza să fie secundară litiazei sau angiocolitelor repetitive (ciroza biliară secundară).

— Complicații ale cirozelor (hepatomul).

— Afecțiuni concomitente :

— pancreatite cronice etanolice, ca și neoplasmele pancreatice ce se grefează pe acestea, uneori având aceeași etiologie ca și ciroza ;

— pancreatita din hemocromatoză ce evoluează cu diabet zaharat și, deseori, se complică cu neoplasm.

Hemoliza de diverse etiologii (anemii hemolitice sau hemolize neimune) are o relație complexă cu ciroza.

Prin reabsorbția fierului rezultat din hemoliză, se produce hemosideroză secundară ce accentuează procesul sclerogen.

Hemoliza cronică este generatoare de calculi ce pot produce colestază.

În anemiile hemolitice cronice, clinic sunt evidente hepatosplenomegalia cu posibil sindromul de hipertensiune portală, deseori cu litiază biliară asociată. Anemia poate fi interpretată ca fiind secundară hipersplenismului hematologic, iar episoadele de hemoliză scapă anamnezei.

Toate aceste mecanisme trebuie recunoscute la fiecare caz în parte deoarece icterele, indiferent de etiologie și cu deosebire cele hepatice și cele colestatice, agravează net evoluția cirozei hepatice.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ

Definiție

Este un sindrom plurietiologic ce se caracterizează prin creșterea presiunii în vena portă > 10 mm Hg.

Hipertensiunea portală se datorează de obicei unui obstacol intraluminal sau compresiei uneia din ramurile venei porte, a trunchiului sau a patului capilar intrahepatic, cu stază retrograd obstacolului și dezvoltarea unei circulații colaterale ce va permite shuntarea sângelui direct în sistemul venei cave.

Vena portă (fig. 49) se formează la confluența venei mezenterice superioare cu vena splenică.

Scanned with OKEN Scanner

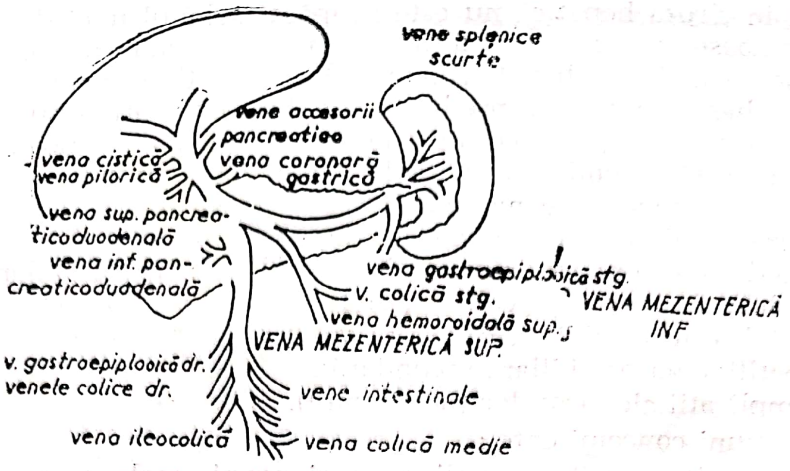


Fig. 49. Sistemul venei porte.

Vena mezenterică superioară colectează sânge din intestinul subțire, colon, pancreas.

Vena mezenterică inferioară se varsă în vena splenică și colectează sânge din colonul stâng și rect.

Vena splenică se formează în hil, din 5—15 vase ; primește tributare :

— vena gastroepiplooică stângă ;

— venele pancreatice ;

— vena mezenterică inferioară.

Sistemul port este o rețea de capilare ce se varsă în altă rețea de capilare.

1. Rețeaua de capilare din circulația splanhnică este drenată de vena mezenterică inferioară și superioară în trunchiul venei porte.

2. Rețeaua de capilare din ficat ia naștere din ramurile venei porte care, după multiple diviziuni, se deversă, în final, în rețeaua sinusoidelor hepatice (capilare). Venula hepatică terminală colectează sângele din aceste capilare și îl drenează în venele suprahepatice ——→ vena cavă inferioară ——→ atriul drept (AD). Rețeaua de sinusoide primește sânge ce provine și din artera hepatică (AH). Sistemul port și cel al arterei hepatice sunt în echilibru la nivelul sinusurilor. Astfel, prin VP sinusoidele primesc volum mare de sânge la presiune mică, iar prin AH volum mic de sânge la presiune mare.

În mod normal, fluxul este hepatopet cu un debit de 1000—1200 ml și o viteză de circulație de 6,5 +/— 5,6 ml/min/kg.

Capilarele venei porte converg într-o venulă care confluează cu cele învecinate, din vârful altor acini hepatici și constituie cele 3 vene suprahepatice, tributare venei cave inferioare. Conectarea VP prin sistemul venelor suprahepatice la vena cavă inferioară explică de ce orice obstacol în venele suprahepatice, în vena cavă inferioară sau AD va genera hipertensiunea portală.

CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII PORTALE

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ PRIN REZISTENȚĂ CRESCUTĂ LA FLUX

Hipertensiunea portală prin creșterea rezistenței la flux (fig. 50) se clasifică în funcție de sediul obstacolului, astfel :

— Postsinusoidal :
  — extrahepatic ;
  — intrahepatic.
— Sinusoidal.
— Presinusoidal :
  — intrahepatic — în spațiul portal ;
  — extrahepatic — trunchiul venei porte (VP) sau al venei splenice (VS).

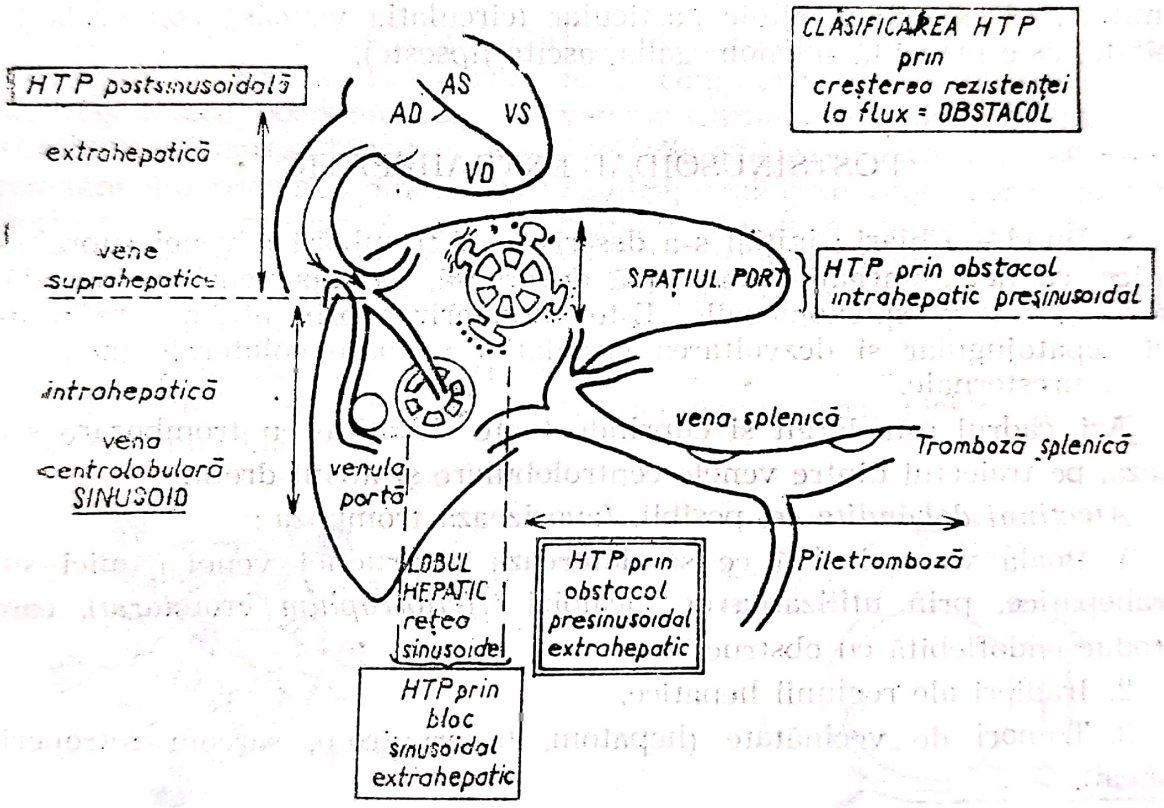


Fig. 50.

Teritoriul postsinusoidal începe din vena cavă inferioară și se extinde până la nivelul sinusoidelor hepatice. Acest teritoriu are o porțiune localizată extrahepatic (de la VCI la vena centrolobulară) și un fragment intrahepatic (de la venele centrolobulare la sinusoidele hepatice). Includerea teritoriului postsinusoidal extrahepatic și intrahepatic explică sindroamele de hipertensiune portală, ce apar, în afecțiuni care generează obstacol sau stază, de la nivelul atriului drept și până la ramurile terminale intrahepatice ale venelor suprahepatice (vena centrolobulară). Afecțiunile sunt de două categorii : extrahepatice (chiar extraabdominale) și intrahepatice.

Scanned with OKEN Scanner

Teritoriul sinusoidal cuprinde, strict, capilarele intrahepatice ale venei porte. În hepatopatiile cronice acesta poate fi sediul unor modificări care produc hipertensiune portală, mai ales prin compresii extrinseci (necroze hepatocitare extinse, steatoză hepatocitară, hiperplazie Kupfferiană).

Teritoriul presinusoidal intrahepatic este reprezentat de venulele porte. Unele afecțiuni hematologice cu leziuni localizate în spațiul port produc, prin compresie pe ramurile venei porte, hipertensiune portală. De asemenea, afecțiuni cu punct de plecare abdominal, pe cale vasculară (mezenterică), se pot localiza în spațiul port, cu aceleași consecințe compresive (ex. schistosomiaza).

Teritoriul presinusoidal extrahepatic, adică trunchiul VP și al VS, sunt interesate în cadrul unor afecțiuni intraabdominale, ce comprimă sau obstruează lumenul, dar și al unor boli generate (ex. septicemii, boli hematologice, boli de sistem).

Atunci când obstacolul interesează numai vena splenică, hipertensiunea portală este „segmentară" și are atât consecințe fiziopatologice limitate, cât și tablou clinic particular (circulația venoasă colaterală limitată, este prezentă splenomegalia, ascita lipsește).

POSTSINUSOIDAL EXTRAHEPATIC

S. Budd — Chiari : inițial s-a descris ca o tromboză a venei suprahepatice, cu hepatomegalie congestivă dureroasă, cu hipertensiune portală, ascită și uneori splenomegalie. Este caracterizat prin absența refluxului hepatojugular și dezvoltarea circulației venoase colaterale mediotoracice presternale.

Azi, cadrul este lărgit și cuprinde toate situațiile cu trombozare sau stază, pe traiectul dintre venele centrolobulare și atriul drept.

Afecțiuni dobândite ce, posibil, favorizează tromboza :

1. Boala venoocluzivă ce se datorează obstrucției venelor mici suprahepatice, prin utilizarea de alcaloizi *(Heliotropium crotalaria)*, care produc endoflebită cu obstrucții.
2. Iradieri ale regiunii hepatice.
3. Tumori de vecinătate (hepatom, hipernefrom, sarcom retroperitoneal).
4. Tromboze venoase din :
   — s. mieloproliferativ ;
   — policitemie ;
   — hemoglobinurie paroxistică ;
   — anemii hemolitice.
5. Tromboze secundare tratamentului cu contraceptive orale.
6. Insuficiența cardiacă dr. congestivă, pericardită constrictivă, insuficiență tricuspidă.

Anomalii congenitale care cuprind următoarele situații cunoscute :

— Stenoza venelor suprahepatice prin false membrane.

— Hipoplazii ale venelor suprahepatice sau ale venei cave inferioare.

Scanned with OKEN Scanner

Ramurile venei porte formează o rețea capilară radiară ce se desprinde din altă rețea circulară perilobulară. Capilarele radiare sunt anastomozate intralobular și se varsă în vena centrolobulară (fig. 51).

În rețeaua sinusoidelor se termină și capilarele arteriale ce provin din artera hepatică. Astfel, în sinusoide există sânge venos portal cu principii nutritive din lobul digestiv și sânge arterial oxigenat.

În ciroza hepatică se produc tulburări circulatorii :

1. Sângele shuntează sinusoidul prin fistulele Eck ce se deshid controlobular. Aceste sunt anastomoze între VP și V. centrolobulară.
2. Patul capilar este distorsionat, rupt pe alocuri, deci foarte sărăcit.
3. Vena centrolobulară este împinsă uneori la periferie prin fibroză sau/și noduli regenerativi și ajunge lângă venula portă (în spațiul port).
4. Nodulii de regenerare nu mai au nici o legătură cu sinusoidele și primesc sânge din artera hepatică (fig. 52).

În final, 1/3 din fluxul portal total ce perfuzează normal ficatul va bypassa sinusoidele.

Mecanismul hipertensiunii portale în cirozele hepatice nu este complet elucidat. Explicațiile clasice reținn compresia exercitată de nodulul de regenerare postsinusoidal pe vena centrolobulară, deci cu creșterea presiunii retrograd (bloc postsinusoidal). Se adaugă la aceasta și regurgitarea sângelui provenit din artera hepatică, capilarele venei porte, cu consecințe : flux retrograd, dilatații marcate ale venei porte și venei splenice, splenomegalie de stază = teoria „backward flow" (fig. 53).

Nodulul obstruează vena centrolobulară ce are pereții distensibili : bloc postsinusoidal.

Nodulul primește sânge arterial.

Vena portă își destinde pereții în spațiul port. Obstrucția majoră este postsinusoidal.

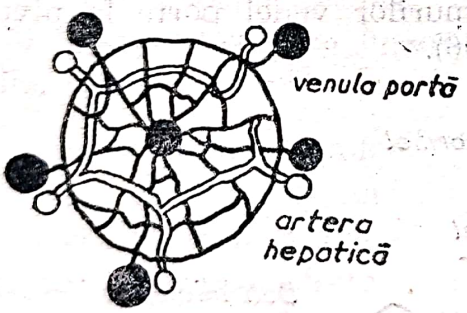


Fig. 51.

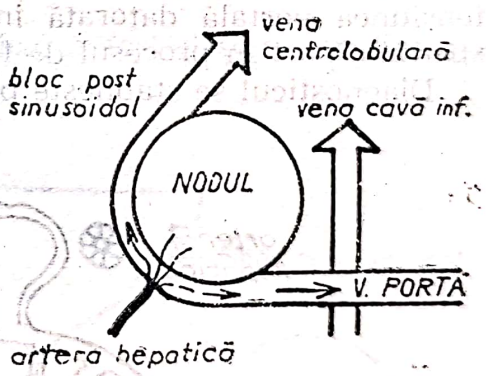


Fig. 53. Circulația hepatică în ciroză.

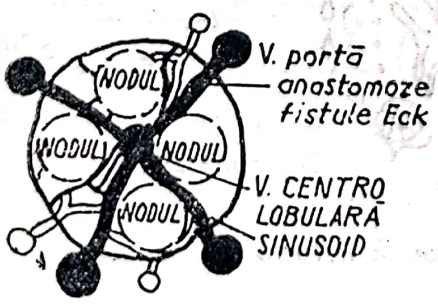


Fig. 52.

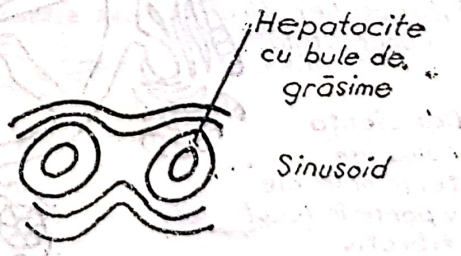


Fig. 54.

Se poate chiar inversa sensul circulației în vena portă : din hiliped, ajunge hilifug.

BLOC SINUSOIDAL

În ciroza hepatică, procesele de necroză „bridging" (necroze întinse ce desființează un întreg cordon Remack unind VP cu vena suprahepatică) duc la apariția de pseudonoduli care distrug circulația sinusoidală.

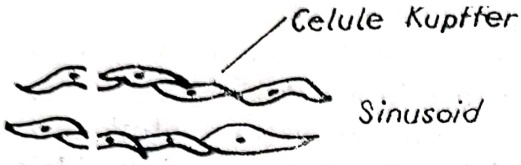


Fig. 55.

Steatoza hepatică. Chiar și fără fibroză generează HTP ce este reversibilă (dacă steatoza este tratată). Celulele hepatice încărcate gras decalibrează sinusoidele și produc șerpuirea sinusoidelor (fig. 54).

În hepatita cronică, hiperplazia de celule K din endoteliul sinusoidului îl decalibrează (fig. 55).

PRESINUSOIDALĂ INTRAHEPATICĂ

HTP presinusoidală intrahepatică nu este o entitate frecventă iar diagnosticul se stabilește cu destulă dificultate. Cuprinde un grup foarte eterogen de afecțiuni ce au în comun compresia sau distrugerea ramurilor venei porte din spațiile porte.

Sarcoidoza, ca și *afecțiunile hematologice* prin infiltrate cu celule străine de structura normală a ficatului (ex. leucemia mieloidală, mieloscleroza, limfoame hodgkiniene și nonhodgkiniene) produc compresie și hipertensiune portală.

Localizarea ouălor de *Schistosma mansoni* în spațiul port induce o reacție fibrotică compresiv distructivă.

O entitate rară, *fibroza hepatică congenitală* se însoțește de hipertensiunea portală datorată interesării ramurilor venei porte la nivelul spațiului port în procesul de fibroză (fig. 56).

Diagnosticul se stabilește prin PBH.

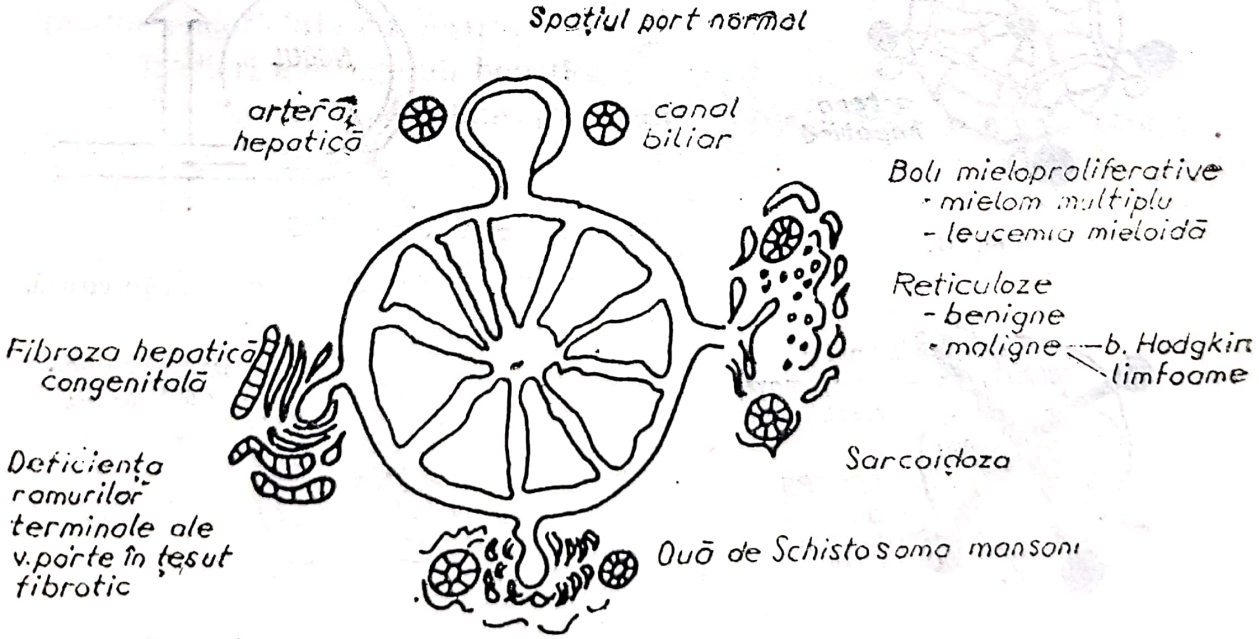


Fig. 56.

Cauzele sunt multiple deși mecanismul este, de obicei, obstrucția intraluminală prin tromboza venei porte sau a venei splenice.

Anomaliile congenitale ale venei porte (persistența valvelor de ex.) sunt rare și de obicei dezvoltă sindrom de hipertensiune portală din copilărie.

Tromboza venei porte apare frecvent în ciroza portală, datorită circulației în regim lent sau datorită dezvoltării unui hepatom. Alte cauze frecvente sunt sindroamele de hipercoagulare din hemopatii sau stările septicemice intraabdominale de diverse cauze. Uneori, trombozele portale apar în sindroamele de deshidratare acută severă (ex. febra tifoidă).

Neoplasmele de pancreas, stomac, colon prin metastaze sau invazie pot interesa ramurile sau trunchiul venei porte, generând hipertensiune portală.

Tromboza venei splenice este secundară cel mai adesea neoplaziilor pancreatice, renale sau gastrice, dar apare și în pancreatite acute cu pseudochiste sau și în abcese pancreatice.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ PRIN HIPERAFLUX

Constituie o categorie aparte. Hipertensiunile portale din fistule arteriovenoase, hemangioame splenice și splenomegalie idiopatică sunt mai bine conturate și evoluează cu flux splenic crescut.

1) *Fistule arteriovenoase*

2) *Hemangioame spenice*

3) *Splenomegalia cu hiperaflux* (idiopatică) a fost descrisă în Franța, Italia, Uganda și India.

În unele cazuri cu splenomegalie și HTP, există și factori adiționali în afara acestui mecanism. S-au descris astfel (fig. 57) :

a) procese ocluzive în venele intrahepatice (India — scleroza și obliterarea vaselor porte intrahepatice, SUA — deranjarea arhitecturii lobulare și subțierea vaselor porte intrahepatice) ;

b) flebroscleroza venei porte, extrahepatic ;

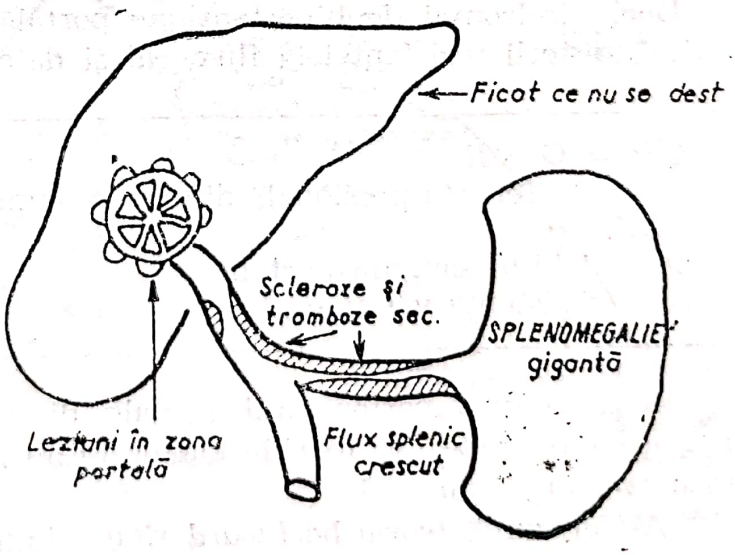


Fig. 57.

Scanned with OKEN Scanner

c) tromboze și subțierea întregului sistem circulator port (Hong Kong), asociat de obicei cu splenomegaliile idiopatice. Acestea pot apărea și în splenomegaliile din cirozele hepatice ;

d) scăderea distensibilității ficatului datorită hiperafluxului din splină (mecanism reacțional ?)

Mecanismul sclerozei sistemului vascular port este necunoscut, dar există supoziții :

— răspuns la hiperafluxul sanguin (din splenomegaliile gigantice) ce crește presiunea presinusoidală (mecanism de protecție) sau

— răspuns la creșterea presiunii în sistemul port ;

— pilescleroza poate fi primară (ea antedatează splenomegaliei și este deci asociată).

În unele ciroze hepatice, fluxul foarte lent favorizează coagularea, cu tromboza venei porte și a colateralelor, repermeabilizarea ulterioară a lumenului cu o fibroză reziduală.

S. Banti reprezintă o entitate încă neelucidată cu splenomegalie, caracterizată prin creșterea afluxului venos splenic cu pilescleroză secundară și sindrom de pancitopenie. Afectarea ficatului este tardivă.

Deci, sindromul Banti, spre deosebire de cirozele hepatice, este, cel puțin aparent, o entitate în care splina „intervine" activ în geneza sindromului de hipertensiune portală.

Este posibil ca ciroza să se dezvolte secundar unor factori imunologici de care splina este, de asemenea, responsabilă, sau atât splina cât și ficatul să fie afectate de acești factori etiologici dar cu existența unui asincronism.

FIZIOPATOLOGIE ȘI CLINICĂ

Presiunea portală normală depinde de fluxul portal dar și de alți factori, adică de rezistența la flux.

Presiunea portală = Fluxul portal × Rezistența portală.

Deci, sindromul de hipertensiune portală se poate dezvolta, atât datorită creșterii rezistenței la flux, cât și datorită creșterii fluxului portal.

$\Delta P = Q \times R$

ΔP = diferența presională dintre presiunea portală și presiunea din VCI.

Q = debitul sanguin portal.

R = rezistența vasculară.

Mecanismul hipertensiunii portale din cirozele hepatice a suscitat multe controverse, iar teoriile elaborate au constituit baza tratamentului medical sau chirurgical.

Astfel, după *teoria backward flow*, sindromul de hipertensiune portală este secundar dezvoltării nodulilor de regenerare, care comprimă venulele suprahepatice postsinusoidale (fig. 58).

Scanned with OKEN Scanner

Teoria forward flow (fig. 59). Worobioff și Bosch au demonstrat că hipertensiunea portală la cirotici este generată mai ales de creșterea fluxului portal, contrar vechilor teorii ce susțineau că aceasta se datorează compresiei postsinusoidale prin nodulii regenerativi cu stază venoasă în aval (teorie „backward flow").

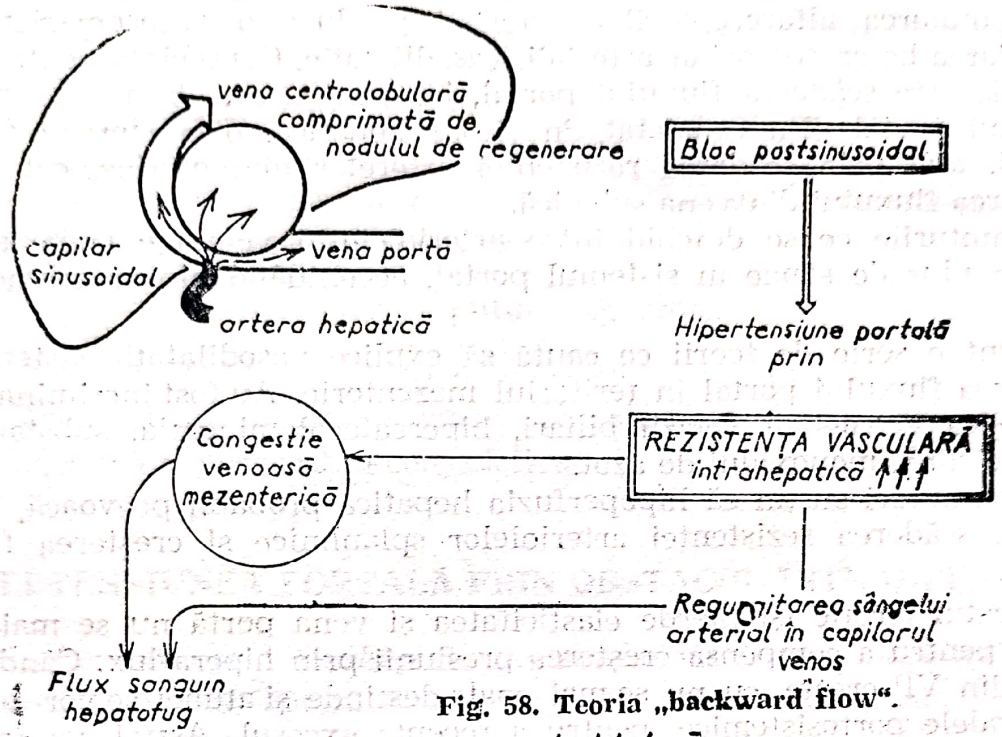


Fig. 58. Teoria „backward flow".

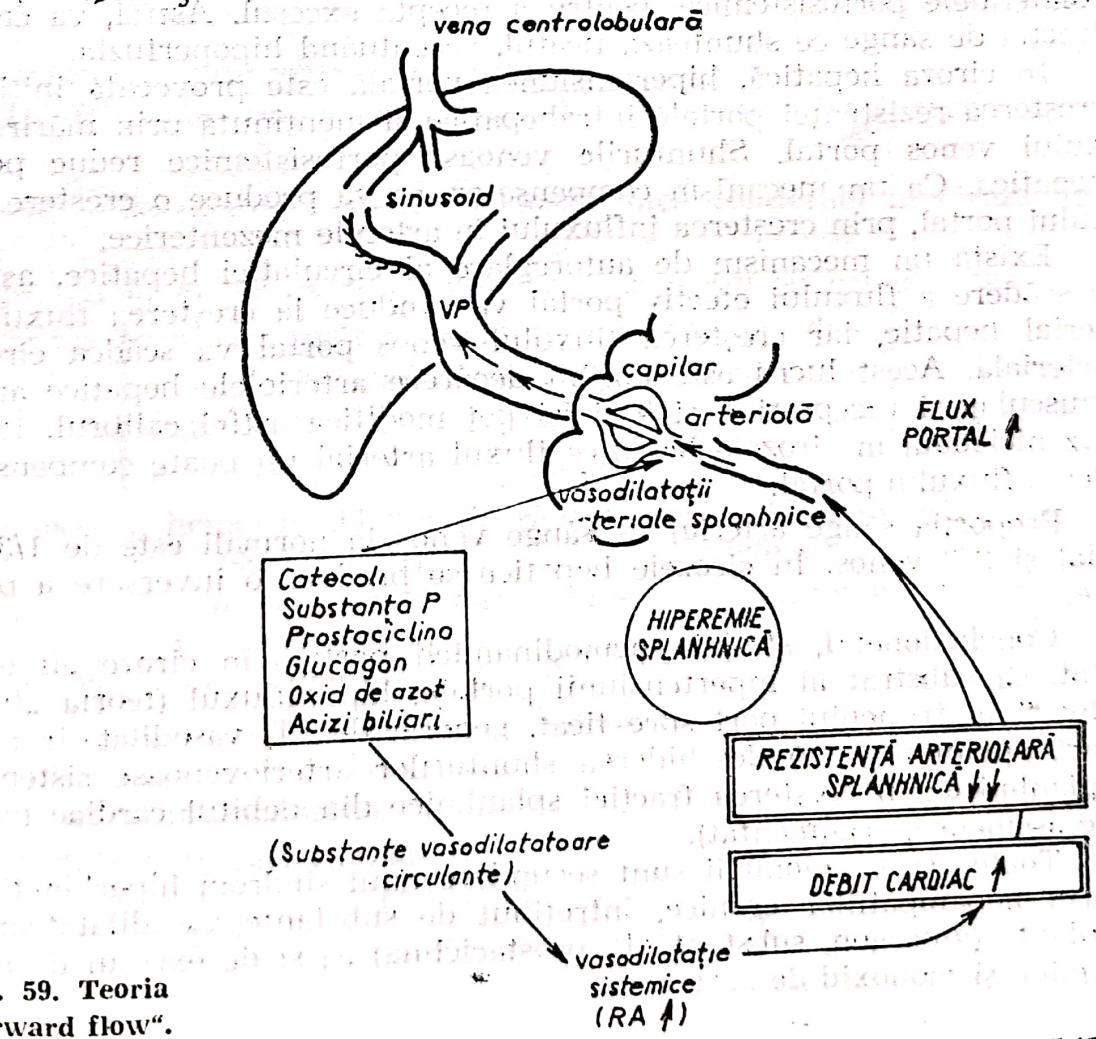


Fig. 59. Teoria „forward flow".

Scanned with OKEN Scanner

Fluxul venos portal este determinat de fluxul și rezistența arterială splanhnică. Orice factor care mărește fluxul arterial splanhnic sau reduce rezistența în teritoriul arterial splenic și mezenteric va produce o creștere a fluxului portal. Azi se cunosc mai bine mecanismele de control al circulației mezenterice, hormonale și nervoase.

Stimularea alfareceptorilor arteriali produce o vasoconstricție, iar stimularea betareceptorilor arteriali, vasodilatație. Consecința pentru prima situație este scăderea fluxului portal, iar pentru cea de a 2-a, creșterea fluxului portal. S-a constatat, în ciroza hepatică, o creștere a fluxului portal, atât prin scăderea rezistenței arterelor mezenterice, cât și prin creșterea fluxului din vena splenică.

Shunturile ce se deschid între arteriolele și venulele porte aduc și ele un plus de sânge în sistemul portal, accentuând hipertensiunea portală.

Sunt o serie de teorii ce caută să explice vasodilatația sistemică și creșterea fluxului portal în teritoriul mezenteric. Au fost incriminate substanțe ca glucagonul, acizii biliari, hipercatecolaminemia, substanța P, prostaciclina, monoxidul de azot.

Unii autori susțin că hipoperfuzia hepatică probabil provoacă, în mod reflex, scăderea rezistenței arteriolelor splanhnice și creșterea fluxului portal.

Ficatul cirotic își pierde elasticitatea și vena portă nu se mai poate dilata pentru a compensa creșterea presiunii prin hiperaflux. Când presiunea din VP crește, eu nu se mai poate destinde și atunci se vor deschide colateralele portosistemice, pentru a recepta excesul. Astfel, va crește și fracția de sânge ce shuntează ficatul, accentuând hipoperfuzia.

În ciroza hepatică, hipertensiunea portală este provocată inițial de creșterea rezistenței portale intrahepatice și menținută prin mărirea fluxului venos portal. Shunturile venoase portosistemice reduc perfuzia hepatică. Ca un mecanism compensator, se va produce o creștere a fluxului portal, prin creșterea influxului în arterele mezenterice.

Există un mecanism de autoreglare al circulației hepatice, astfel că o scădere a fluxului efectiv portal va conduce la creșterea fluxului arterial hepatic, iar creșterea fluxului venos portal va scădea circulația arterială. Acest lucru este posibil deoarece arteriolele hepatice au strat muscular și receptori α și β și își pot modifica astfel calibrul. În orice caz niciodată în cirozele hepatice fluxul arterial nu poate compensa scăderea fluxului portal.

Proporția sânge arterial — sânge venos la normali este de 1/3 arterial și 2/3 venos. În cirozele hepatice se produce o inversare a proporției.

Concluzionând, studiile hemodinamicii portale în ciroze au evidențiat, ca substrat al hipertensiunii portale, hiperafluxul (teoria „forward flow") în trunchiul port spre ficat, generat de : 1) vasodilatație arteriolară splanhnică ; 2) deschiderea shunturilor arteriovenoase sistemice și splanhnice ; 3) creșterea fracției splanhnice din debitul cardiac (ce este, de asemenea, argumentat).

Toate aceste anomalii sunt secundare unui sindrom hiperkinetic propriu hepatopatiilor cronice, întreținut de substanțe vasodilatatoare circulante (glucagon, substanța P, prostaciclina) ca și de excesul de catecolamine și monoxid de azot.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ POSTSINUSOIDALĂ EXTRAHEPATICĂ

Creșterea presiunii în venele suprahepatice (prin compresii, tromboze) produce :

— Distensie hepatică marcată cu staza sanguină și limfatică :
  — hepatomegalie mare de stază (fără reflux hepatojugular) ;
  — ascită masivă care se rafce rapid (refractară la tratament).
— S. de hipertensiune portală secundară :
  — varice esofagiene
  — splenomegalie
  } mai puțin pregnante.

Când există *afecțiuni cu stază* în vena cavă inferioară, acestea au și manifestări particulare caracteristice. Ex. sindrom de insuficiență cardiacă congestivă și pericardita constrictivă.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ PRIN OBSTACOL INTRAHEPATIC

HTP prin obstacol intrahepatic postsinusoidal (ciroză hepatică) are manifestări complexe datorate hipertensiunii portale dar și insuficienței hepatice.

Creșterea presiunii venoase produce :

1) Apariția colateralelor ce drenează în *sistemul venei cave* inferioare.

Zonele unde apare circulația portosistemică colaterală în ciroza hepatică.

Grup I-zona de întâlnire a epiteliului protectiv cu cel obstructiv

a) cardia { coronara gastrică stg., și „vasa brevia" ale sistemului port, care se anastomozează cu | v. intercostale diafragmoesofagiene și v. azygos minor ale sist. cav | — → varice esogastrice ;

b) anus — v. hemoroidală superioară + v. hemoroidală m. + inf. — → hemoroizi. (sistem port) (sistem cav)

Grup II — prin ligamentul falciform —→ v. paraombilicale repermeabilizate (cap meduză).

Grup III — zone unde organele abdominale au contact cu țesutul retroperitoneal sau sunt aderente la peretele abdominal :

— v. Sappey (ficat — diafragm) ;
— v. ligament aplenorenal și oment ;
— v. Retzius (vasele lombare) ;
— v. dezvoltate pe cicatrice postlaparotomie.

Grup IV — sângele din vena portă ajunge direct în vena renală stângă :

Scanned with OKEN Scanner

— direct, prin v. splenică	v. diafragmatice, pancreatice,
— indirect, prin alte vene	suprarenaliene stg.

2) Flux limfatic în regim de stază intrahepatic —→ limfatice subcapsulare dilatate —→ *ascită.*

3) Apariția stazei în organele tributare —→ splenomegalie cu modificări intrinseci (fibroadenie).

Ciroza hepatică va produce barajul în sistemul portal. Ficatul este alterat structural și morfologic. Consecința acestor modificări este sindromul de insuficiență hepatocelulară.

+/— **Ascita** ce apare în acest tip de hipertensiune portală are și alte mecanisme, în afara creșterii presiunii portale și limfatice. Sindromul de insuficiență hepatocelulară se însoțește de scăderea sintezei albuminei serice și de neinactivarea unor substanțe hormonale cu rol retentiv pentru Na și H_2O (aldosteron, renina).

Consecințele circulației colaterale pentru acest grup de afecțiuni sunt comune cu ale altor sindroame de HTP dar au și unele particularități datorate sindromului de insuficiență hepatică asociat :

a) Varicele esofagiene prin ruptură produc hemoragii digestive superioare. Acestea se însoțesc de sindromul hipovolemic și, deseori, și de encefalopatie hepatică.

b. Fenomenul spill-over : ocolirea ficatului prin colaterale, cu trecerea în circulația sistemică a unor substanțe de origine enterală endotoxinele florei comensuale) ce nu mai sunt neutralizate. Consecințe :

— Tulburări de coagulare (CDI) — activatori ai coagulării în exces în circulație (endotoxinele) ;

— Bacteriemii sistemice ;

— Neinactivare :

— glucagon —→ diabet hepatogen ;

— gastrină —→ s. hipersecreție gastrică acidă ce produce ulcer hepatogen.

c. Encefalopatia sistemică este foarte frecventă ca manifestare a shunturilor portosistemice. În apariția ei contribuie și insuficienta inactivare a amoniacului în ciclul Krebs-Henseleit (cu sediul în hepatocitele indemne).

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ PRIN OBSTACOL PRESINUSOIDAL (PORTAL) INTRAHEPATIC

Sunt rare. Ficatul este normal morfofuncțional, ascita este absentă.

Creșterea presiunii venoase produce splenomegalie congestivă. Se dezvoltă și circulația venoasă colaterală ; la nivelul mucoasei esofagiene produce apariția de varice esofagiene. Ruptura varicelor produce hemoragii digestive superioare fără alte consecințe, în afara sindromului hipovolemic. Nu apare encefalopatia hepatică, deoarece ficatul este indemn.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ PRIN OBSTACOL PRESINUSOIDAL (PORTAL) EXTRAHEPATIC

Ficatul este normal, ascita lipsește.

Creșterea presiunii portale prin obstacol produce splenomegalie congestivă și dezvoltarea circulației venoase colaterale care la nivelul esofagului se manifestă prin prezența varicelor esofagiene. Hemoragia prin varice fisurate produce sindromul hipovolemic fără encefalopatie hepatică, deoarece ficatul este indemn.

Splenoportografia va pune diagnosticul, deoarece va evidenția obstacolul.

DIAGNOSTICUL H.T.P.

CLINIC

Simptome comune datorate circulației colaterale

Circulația colaterală (tegumentară de tip portocav ; internă) :

→ un ficat cu diametrul micșorat, de obicei are circulație colaterală foarte mare și extensivă ;

→ H.T.P. instalată rapid, poate coexista fără circulație colaterală.

Hemoragii digestive superioare (HDS). Apar la :

— 60% din cazurile de H.T.P. din ciroza hepatică.

— 30% din cazurile de H.T.P. din ciroza hepatică.

În ciroza hepatică 80% din HDS apar prin efracția varicelor.

În alte 20% din cazuri, hemoragiile digestive superioare la cirotici sunt produse de gastrita hemoragică, ulcerul „hepatogen", neoplasme asociate.

Hemoroizi —→ rectoragii.

Splenomegalia apare în 2/3 din cazuri :

— se însoțește de hipersplenism ;

— *nu* se corelează cu gradul H.T.P.

Simptome datorate afecțiunii ce produce H.T.P.

Boli hepatice cronice —→ + *s. insuficiență hepatică cronică* cu unele particularități datorate circulației colaterale :

— *hemoragiile digestive superioare sunt urmate de encefalopatie hepatică ;*

— *fenomenul de spill-over* (CID cronice, bacteriemii sistemice) ;

— *frecvent asociate, ulcerul și diabetul zaharat.*

Insuficiența cardiacă — pericardita constrictivă au semne caracteristice.

Simptome datorate bolilor pancreatice :

— pancreatitele ;

— neoplasme pancreatice.

Afecțiunile hematologice (mielosclerozа, leucemia mieloidă, boala Hodgkin) au simptomatologie caracteristică, iar diagnosticul se stabilește prin puncție sternală, biopsie osoasă și ganglionară.

Scanned with OKEN Scanner

Până nu de mult, se obiectiva sindromul de hipertensiune portală prin :
— vizualizarea varicelor esofagiene ;
— evidențierea sistemului venos portal prin angiografie ;
— măsurarea presiunii portale.

Măsurarea presiunii portale

Este cel mai important parametru diagnostic (fig. 60) și nu poate fi înlocuită cu alte metode care dau relații adiționale despre sindromul de hipertensiune portală.

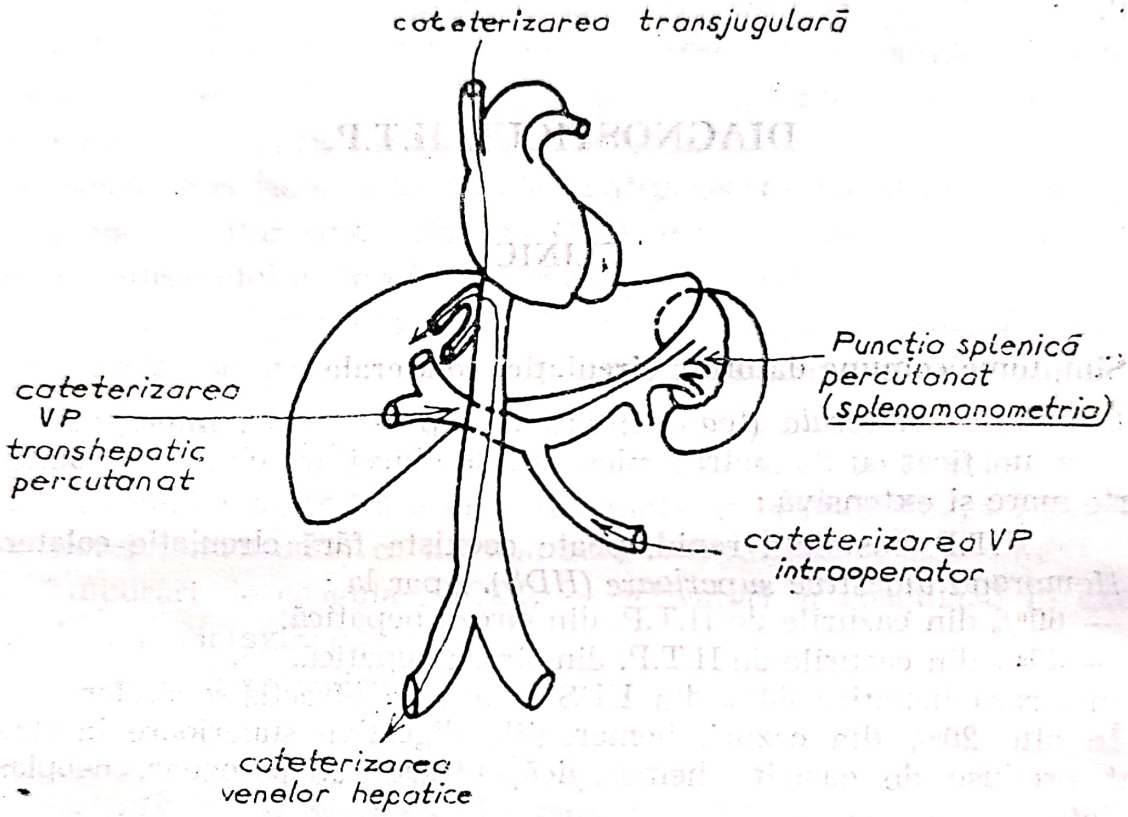


Fig. 60. Tehnici de măsurare a presiunii portale.

Sindromul de hipertensiune portală este definit ca o creștere a gradientului între vena portă și vena cavă inferioară. În mod normal, acest gradient este de 2—6 mm Hg.

Splenomanometria

Puncția splenică se efectuează per cutanat, în spațiul IX intercostal, pe linia axilară posterioară, cu un ac de 10 cm lungime, ∅ 1,8 mm cu mandren, conectat la manometru cu H_2O. Normal : 10—15 mm Hg.

Valori ≧ 18 mm Hg = s. H.T.P. Presiunea intrasplenică = presiunea portală.

Presiunea intrahepatică (cateterism)

Cel mai adesea se folosește o tehnică indirectă, și anume măsurarea presiunii postsinusoidale din venele suprahepatice (= presiunea din venele suprahepatice), cu cateter liber. Cu cateter blocat care ajunge până în sinusoidele hepatice se măsoară presiunea sinusoidală.

Presiunea sinusoidală este egală cu presiunea portală în unele situații particulare, de ex. în afecțiunile cu baraj sinusoidal (cirozele hepatice

Scanned with OKEN Scanner

alcoolice, steatoza hepatică). În hipertensiunea portală presinusoidală, presiunea măsurată în sinusoide nu este egală cu cea portală și va fi nevoie să se determine, transcutan hepatic, presiunea portală (ex. schistosomiază, ciroza biliară primitivă precoce etc.).

Diferența dintre presiunea venoasă hepatică blocată (sinusoid) și presiunea venoasă hepatică liberă (vv. suprahepatice) = gradientul de presiune venoasă hepatică ; N = 2—6 mm Hg.

Măsurarea fluxului în vena azygos

Este o metodă simplă și se efectuează prin cateterizare retrogradă a venei azygos.

Fluxul sanguin prin vena azygos este corelat cu presiunea portală deoarece el reflectă fluxul prin colateralele sistemului portal, care drenează în vena azygos. Uneori, fluxul din vena azygos este crescut, chiar în absența varicelor esofagiene, prin dezvoltarea unor colaterale periesofagiene ce drenează tot în vena azygos.

Normal = 0,15—0,25 l/min. În ciroze hepatice cu s. de hipertensiune portală, fluxul crește la 0,65 l/min. După anastomoze chirurgicale, valoarea fluxului venei azygos scade.

Endoscopia și presiunea portală

Tuturor bolnavilor, la care se suspectează o hipertensiune portală, li se va efectua o endoscopie.

Datele oferite de această examinare sunt complexe :

1) Vizualizarea varicelor esofagiene. Manevra Valsalva mărește presiunea intravariceală și astfel optimizează vizualizarea lor.

2) Surse unei hemoragii digestive superioare. Dacă nu există varice esofagiene, HDS are desigur, o altă cauză.

Alte cauze frecvente ale HDS la cirotici sunt :

a) ulcer asociat ;

b) gastropatia portală ce are un aspect endoscopic particular : pete roșii (ectazii vasculare) dispuse predominant antral ce produc mucoasei un aspect descris de „pepene roșu". Aceste leziuni apar îndeosebi în gastrita alcoolicilor, se însoțesc și de gastrinemie crescută cu scăderea de pepsinogen I ;

c) sindromul Mallory Weiss.

3) Măsurarea presiunii intravariceale se face prin două metode :

— puncție variceală ;

— compresia varicelor, extern, fără riscul de a induce o sângerare. De fapt, puncția se face numai dacă, imediat, se va tenta scleroterapia.

Se poate stabili o relație între nivelul hipertensiunii portale și gradul și extensia varicelor :

— la o presiune portală de 20—25 cm H_2O, varicele se dezvoltă în 1/2 inferioară a esofagului ;

— la o presiune portală de 30—40 cm, varicele cuprind întreg esofagul.

Varicele esofagiene apar la o presiune portală > 10 mm Hg iar HDS, la o presiune > 12 mm Hg.

Bosch J. și Bordas J.M. au demonstrat că presiunea intravariceală este mai scăzută ca aceea din vena portă, așa încât măsurarea presiunii intravariceale ar fi mai degrabă utilă pentru predicția HDS și nu pentru a aprecia, indirect, presiunea portală.

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea endoscopică a varicelor

De Gradi : gr. I = ∅ 2 cm —— gr. IV = ∅ 5—8 cm ; gr. V obstruare totală a lumenului esofagian, supracardial.

Palmer și Beck consideră varice :

— mici, diametrul < 3 mm ;

— moderate, diametrul = 3—6 mm ;

— mari, diametrul > 6 mm.

Ultrasonografia

Este la fel de fidelă diagnosticului ca și angiografia, ex. tomografic computerizat și rezonanța magnetică nucleară, în detecția unei tromboze portale.

Metoda flux Doppler pulsatil va permite aprecierea direcției și *vitezei fluxului portal*. Cunoscând velocitatea și multiplicând-o cu suprafața secțiunii venei porte (apreciere planimetrică), obținem valoarea fluxului portal.

Normal, viteza de circulație este de 22,3 ± 4,4 cm/s, fluxul portal este de 1000—1200 ml/min.

În hipertensiunea portală din ciroze, aceasta scade mult : 700 ml/min.

Ecografia abdominală este o metodă noninvazivă și cu un aport substanțial în diagnosticul hipertensiunii portale. Se vizualizează :

— vena splenică (∅ = 6—11 mm) ;

— vena mezenterică superioară (∅ = 5—7 mm) ;

— vena portă (∅ = 9—14 mm).

În 90% din cazuri, ecografia decelează și vena ombilicală, care în 30% din cazuri are lumenul deschis (2—3 mm). Vena gastrică stângă se poate evidenția ecografic în 60% din cazuri și are lumen de 2—5 mm.

Modificările cele mai semnificative pentru diagnosticul de hipertensiune portală sunt :

1) creșterea în diametru a venei porte și a colateralelor sale ;

2) apariția shunturilor portosistemice :

— coronara gastrică — vene gastroesofagiene → varicele esofagiene (coronara gastrică își mărește diametrul până la 17 mm) ;

— shunturi gastrorenale, splenorenale, retrorenale, la nivelul capsulei pancreatice, în patul veziculei biliare. Ecografia permite vizualizarea shunturilor în 88% din cazuri ;

3) splenomegalia de stază ;

4) ±/— ascita pentru H.T.P. decompensată.

Este de reținut totuși faptul că nu există un paralelism perfect între diametrul venei porte, gradul presiunii portale și dezvoltarea varicelor, deși unii autori susțin, că, dacă diametrul venei porte depășește 17 mm, varicele esofagiene sunt prezente.

Ecografia duplex Doppler pulsatil a permis constatarea că în cirozele hepatice fluxul scade de la 1000 la 700 ml/minut.

De asemenea, se constată o inversare a raportului dintre fluxurile venoase ale ramului drept/ram. stâng al venei porte.

Fluxul venos splenic crește peste 290 ml/min. Viteza de flux scade, sensul se poate inversa (flux hepatofugal). Atunci când fluxul se inversează, se constată o scădere a diametrului lumenului venei porte, astfel că în hilul hepatic este mai mic decât la joncțiunea cu vena coronară și mai mic decât al venei splenice.

Scanned with OKEN Scanner

S-a constatat că fluxurile venoase din shunturi, vene coronare, colaterale splenorenale sunt crescute mult.

Ecografia permite și depistarea sediului obstacolului și a cauzei ce generează sindromul de hipertensiune portală.

Astfel :

H.T.P. presinusoidală extrahepatică se caracterizează prin :

1) dilatație a venei splenice și a venei porte, totdeauna în amonte de obstacol ;

2) asocierea unei circulații colaterale ce încearcă să ocolească obstacolul ;

3) este foarte important de reținut că, *ecografic, ficatul are aspect normal ;*

4) vena ombilicală niciodată nu se va repermeabiliza în acest tip de hipertensiune portală.

Astfel și cauzele obstacolelor se pot vizualiza ecografic, stabilindu-se deci și diagnosticul etiologic.

Când barajul este pe vena splenică, sunt câteva semne de reținut :

a) vena splenică nu se vizualizează deloc uneori sau apare dilatată mult în amonte de obstacol ;

b) este prezentă totdeauna splenomegalia ;

c) circulația colaterală se dezvoltă și în raport cu extensia obstacolului dacă este prezent și pe vena portală și pe vena mezenterică superioară.

d) uneori se poate vedea chiar *trombul* sau *zona* unde se produce compresia.

În bilanțul etiologic al hipertensiunii portale presinusoidale sunt frecvente afecțiunile pancreatice (pancreatite, neoplasm, pseudochiste).

În **hipertensiunea presinusoidală intrahepatică** (H.T.P. sinusoidală) sunt de reținut două aspecte :

1) ficatul este modificat ca structură (ex. : ficat cirotic ; ficat steatozic ; ficat cu leziuni infiltrătic-nodulare ; ficat cu hepatom ; ficat metastatic) ;

2) vena ombilicală se repermeabilizează.

În **hipertensiunea portală postsinusoidală de însoțire** a unei boli cardiovasculare (pericardita, insuficiența tricuspidă, stenoza mitrală), aspectul cel mai caracteristic ecografic este dilatarea venei suprahepatice și a venei cave inferioare.

În sindromul Budd-Chiari (= tromboza de venă suprahepatică), venele suprahepatice au lumenul foarte redus sau nu se pot vizualiza deloc, fiind înglobate într-un bloc tumoral. Cel mai frecvent, tromboza de vene suprahepatice apare în neoplasme hepatice, renale, suprarenale sau pancreatice ce pot fi vizualizate ecografic.

Examenul ecografic permite stabilirea unei conduite terapeutice. Astfel, pentru tromboza de venă splenică cu HTP segmentară și splenomegalie, tratamentul ales este evident cel chirurgical.

În cirozele hepatice cu H.T.P. și cu flux hepatofug, anastomozele portocave sunt contraindicate.

În sindromul Budd-Chiari, prin tromboza venei suprahepatice, diagnosticul ecografic permite selectarea tratamentului.

Prin examen ecografic se poate controla și permeabilitatea unui shunt. Shuntul splenorenal Warren se trombozează destul de frecvent.

Scanned with OKEN Scanner

EX. RADIOLOGIC

1) Radiografia abdominală simplă și cea toracică pot vizualiza splenomegalia.

2) Radiografia mediastinală evidențiază dilatația venei azygos.

3) Examenul baritat al esofagului vizualizează varicele esofagiene. Dacă se utilizează anticolinergice se vor obține imagini mai bune, deoarece se creează o hipotonie a mucoasei.

4) Splenoportografia se efectuează injectând direct în splină transcutan, substanța de contrast care va opacifia tot arborele portal.

Evidențiază :

— Anatomia axului venos splenoportal ;

— Trombozele și anomaliile sistemului portal ;

— Starea colateralelor gastrice, esofagiene, renale și ombilicale ;

— Date pentru shunturi splenorenale. Condițiile pentru ca să se efectueze shunturile sunt :

— cele două vase să fie permeabile ;

— vena splenică să aibă $\varnothing > 12$ mm ;

— raport anatomic apropiat între *VS* și *vena renală* stg. ;

— flux suficient în cele două vene, pentru ca anastomoza să rămână permeabilă.

5) Arterioportografia. Se tinde a înlocui splenoportografia cu arterioportografia, deoarece există riscul accidentelor, prin puncționarea splinei friabile.

Se injectează substanța de contrast în artera splenică, prin cateterizarea arterei femurale transcutan, sau se poate injecta pe sondă în artera mezenterică superioară. În aceste condiții se obține inițial injectarea arterelor sistemului celiaco-mezenteric și ulterior portografia propriu-zisă. Se pot vizualiza unele angioame ale arterei splenice și anevrisme congenitale sau dobândite. Datele furnizate de aceste două metode ce utilizează substanțe de contrast sunt necesare în faza în care se iau decizii de corecție chirurgicală a hipertensiunii portale.

Splina, la cei cu HTP, apare omogen mărită prin injectarea vaselor (artere, sinusuri și vene). Se pot vizualiza anastomoze arterio-venoase, shunturi intrasplenice ce explică unele hipertensiuni portale prin hiperaflux.

Sunt cercetări ce au demonstrat în unele sindroame de HTP (la cirotici) o dilatare și hiperpulsatilitate a arterei splenice, probabil în contextul sindroamelor hiperkinetice din circulația sistemică, manifestate prin debit cardiac crescut cu o creștere a debitului splanhnic.

Atât prin splenoportografie, cât și prin arterioportografie s-a putut obține o imagine a patului vascular intrahepatic. Astfel, în cirozele hepatice avansate, distrugerea patului vascular al venei porte se va traduce prin vizualizare a ramurilor mari dilatate și se constată dispariția ramurilor mijlocii și mici ale venei porte, astfel că parenchimograma hepatică are aspectul clasic descris, de arbore de iarnă (desfrunzit).

Există shunturi mari congenitale intrahepatice ce se vizualizează cu aceste metode imagistice și care explică unele cazuri de encefalopatie hepatică ce apar în absența leziunilor parenchimatoase cronice sau acute.

Scanned with OKEN Scanner

Tomografia computerizată vizualizează trunchiul splenoportal și circulația colaterală, având totodată avantajul de a evidenția și organele vecine acestor structuri vasculare, inclusiv hilul splenic și hepatic. Are o foarte bună rezoluție diagnostică în a vizualiza hipertensiunile portale prin compresie, shunturile retroperitoneale, sindromul Budd — Chiari. Este recomandată atunci când examenul ecografic nu este concludent și totdeauna dacă există indicație de tratament chirurgical al hipertensiunii portale.

Vizualizarea axului splenoportal în cursul examenului tomografic computerizat, prin injectarea unei substanțe de contrast i.v., este astăzi, metoda cea mai uzitată, fără a înlocui angiografia.

Se consideră că examenul tomocomputerizat va vizualiza mai bine cauzele extravasculare ce produc sindromul de hipertensiune portală, iar angiografia sau splenoportografia vizualizează obstacolele intraluminale.

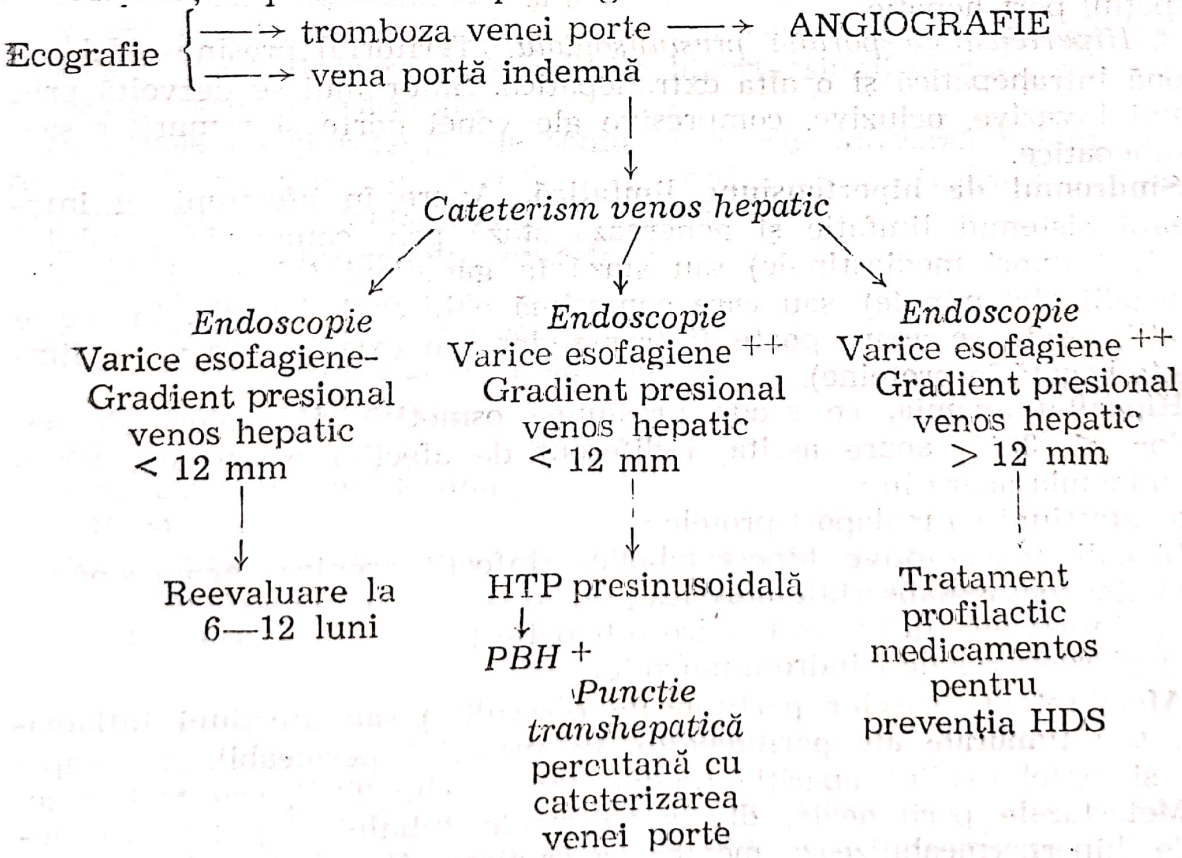
DIAGNOSTICUL BOLNAVILOR CU HTP

Se va efectua în etape, începând cu efectuarea unei ecografii și a unei endoscopii digestive superioare.

Ecografia va evidenția sau nu vena portă dilatată și alte date adiționale asupra afecțiunilor biliare, hepatice și pancreatice care produc sindromul de hipertensiune portală.

Endoscopia va evidenția varicele esofagiene. Se va face un bilanț complet al prezenței, extensiei, mărimii și aspectului pereților varicoceali.

Ulterior, explorarea va parcurge următoarea schemă:



Scanned with OKEN Scanner

ASCITA

Definiție

Prezența de lichid în cavitatea intraperitoneală definește ascita.

CAUZE

Cauzele sunt multiple ; mecanismele de apariție se pot sintetiza după cum urmează.

Sindromul de hipertensiune portală. Acesta apare frecvent în afecțiuni hepatice sau extrahepatice intraabdominale, care comprimă arborele venos portal.

Clasificările mai uzitate ale afecțiunilor ce evoluează cu hipertensiune portală, de obicei, reținem criteriul topografic. Clasificarea ce folosește ca reper sinusoidele hepatice împarte hipertensiunea portală în :

1. *Hipertensiunea portală postsinusoidală* ce cuprinde teritoriul de la atriul drept — vena cavă superioară — vena suprahepatică, până la sinusoidele hepatice. Afecțiunile cauzale sunt extrahepatice și intrahepatice.

Afecțiunile produc o hipertensiune în vena cavă superioară și prin venele intrahepatice afluente ; aceasta se repercutează asupra sistemului port intrahepatic, producând hipertensiune portală. Din această categorie fac parte insuficiența tricuspidă, insuficiența cardiacă congestivă, pericardita constrictivă.

2. *Hipertensiune portală sinusoidală* ce cuprinde afecțiuni localizate în spațiul port hepatic.

3. *Hipertensiune portală presinusoidală.* Teritoriul presinusoidal are o zonă intrahepatică și o alta extrahepatică. Sindromul se dezvoltă prin leziuni invazive, ocluzive, compresive ale venei porte și ramurilor sale extrahepatice.

Sindromul de hipertensiune limfatică. Apare în afecțiuni ce interesează sistemul limfatic și generează stază prin compresia canalului toracic (tumori mediastinale) sau stază în ganglioni (afecțiuni cu adenomegalii abdominale), sau care comprimă chiliferul limfatic. În aceste situații, ascita ce apare poate fi transsudat sau exsudat (deoarece limfa este bogată în proteine).

Hipoalbuminemia, ce scade presiunea osmotică. La valori ale serinelor < 30%, apare ascita, indiferent de afecțiunea cauzală. Hipoalbuminemia apare în :

a) afecțiuni cu malaport proteic ;
b) boli consumptive hipercatabolice, infecții cronice, neoplasme ;
c) sindrom malabsorbție proteică ;
d) sinteza hepatică scăzută (ciroze hepatice) ;
e) pierderi renale (sindrom nefrotic).

Afecțiuni ale vaselor perfitoneale (vasculite) sau afecțiuni inflamatorii sau tumorale ale peritoneului, ce modifică permeabilitatea capilară și astfel explică apariția ascitei. Ex. : ascita TBC, sau metastaze.

Metastazele peritoneale, din neoplasmele tubului digestiv sau genitale, hiperpermeabilizează membrana capilară și/sau accentuează, prin

Scanned with OKEN Scanner

compresie, staza venoasă și limfatică, deci produc ascită prin mecanism mixt.

În afara acestor entități, s-a mai descris ascita ce apare în vasculitele colagenotice, prin același mecanism.

Ascita din pancreatita acută este secundară autodigestiei glandei, a capsulei și a foiței peritoneale și conține suc pancreatic foarte bogat în enzime. Desigur se adaugă și exsudare peritoneală datorată acțiunii iritante a conținutului pancreatic deversat.

ASCITA ÎN CIROZA HEPATICĂ

Dezvoltarea ascitei la cirotici merită o detaliere deoarece ea apare prin alterarea mai multor mecanisme ce sunt operate, în cadrul legii lui Starling.

Astfel, în ciroza hepatică se cumulează :

1. Hiperpresiunea hidrostatică generată de sindromul de hipertensiune venoasă din teritoriul venei porte și a ramurilor sale.
2. Hipoalbuminemie prin insuficiență hepatocelulară.
3. Hipertensiunea limfatică intrahepatică, ce este de fapt consecința hipertensiunii intrahepatice capilare, produsă de compresia exercitată de nodulii de regenerare postsinusoidali. Formarea limfei în aceste condiții este excesivă, se dilată vasele limfatice iar canalul toracic, ce asigură drenajul limfei, va fi de asemenea compensator dilatat. Ulterior se produce o extravazare a limfei la nivelul capsulei hepatice. Limfa se va acumula în peritoneu („wipping liver").
4. Alt mecanism ce explică apariția ascitei în ciroza hepatică este creșterea volumului plasmatic datorită reabsorbției renale excesive de sodiu, cu reabsorbția secundară și a apei.

Retenția hidrosalină renală este evenimentul ce creează un exces de volum plasmatic care, în condițiile hipertensiunii portale, se va extravaza în peritoneu ca ascită.

Hipervolemia și retenția de sodiu apar prin alterarea balanței dintre factorii retentivi și factorii natriuretici, ce controlează fiziologic eliminarea de sodiu și apă, la nivelul rinichiului.

Factorii ce produc retenția excesivă :

a) S. hipersimpaticotomie ;
b) A D H (antidiuretic hormon) ;
c) Sistem renină-angiotensină-aldosteron.

Factorii ce produc diureză :

a) F. natriuretic ;
b) Sistem kalicreină-kinină ;
c) Prostaglandinele.

Mecanismele ce înlănțuie acești factori sunt mult discutate, ca și modul lor de acțiune și momentul în care intervin ; ele constituie obiectul a două teorii.

TEORIA UNDERFILLING

Teoria „underfilling" (umplere insuficientă) presupune inițial o scădere a volumului eficient plasmatic, cu antrenarea ulterioară a siste-

Scanned with OKEN Scanner

mului simpatic și a axului renină — angiotensină — aldosteron, având ca efect retenția hidrosalină.

Această scădere a VEP se produce :

a) Intrahepatic, în sinusoide există o hipertensiune venoasă și secundar limfatică. Excesul de limfă, ce nu mai poate fi preluat la un moment dat în totalitate de canalul toracic, se va extravaza, la nivelul capsulei, formând ascita. Apariția ascitei are drept consecință o scădere a volumului plasmatic efectiv ;

b) Scăderea VPE este și consecința congestiei cu stază venoasă în teritoriul splanhnic ;

c) Sunt de luat în considerație și fistulele arteriovenoase deschise, care scad rezistența vasculară și, deci, umplerea arborelui arteriovenos devine deficitară.

În conformitate cu ipoteza „underfilling", evenimentele s-ar putea sistematiza astfel : după cum arată figurile 61 și 62.

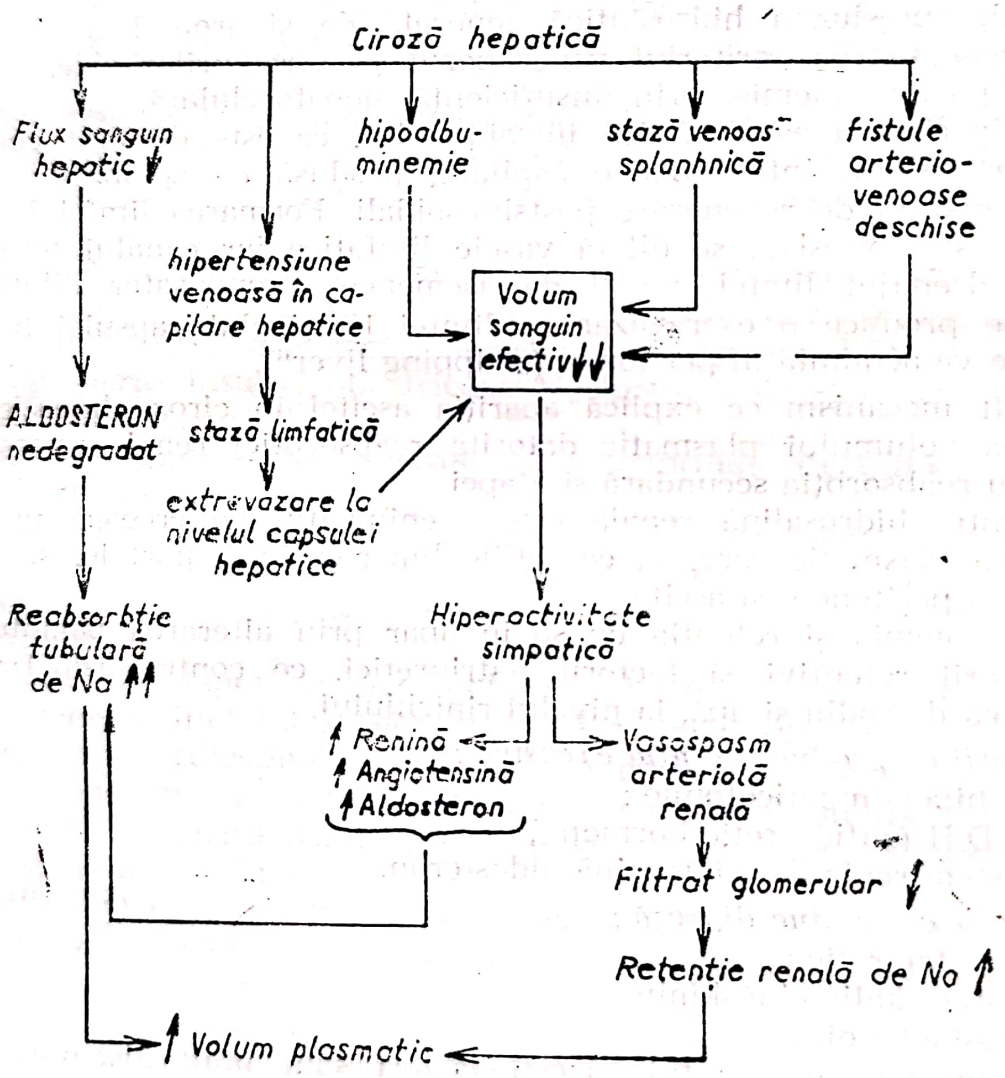


Fig. 61.

TEORIA OVERFLOW (UMPLERE EXCESIVĂ)

Lieberman a constatat că înaintea apariției ascitei, în cirozele hepatice, există o retenție precoce crescută de Na la nivelul rinichilor.

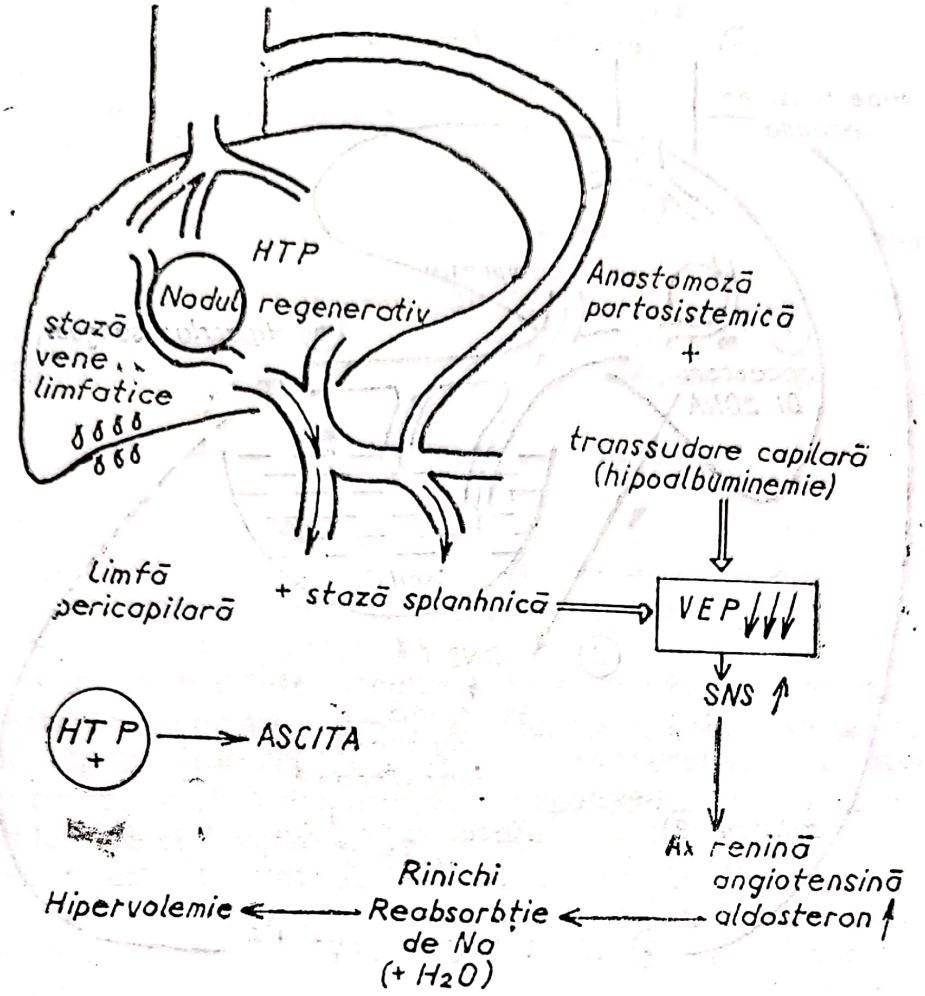


Fig. 62. Teoria „underfilling".

Rezultatul acestei retenții crescute este expansiunea volumului plasmatic total, ce conduce la apariția ascitei deoarece există și hipertensiunea din sistemul venei porte, adică o condiție ce crește și presiunea hidrostatică și astfel excesul de volum plasmatic se va extravaza în peritoneu (fig. 63).

1) Tulburarea circulației intrahepatice (hipertensiunea intrahepatică) activează baroceptorii hepatici și se produce o hipersimpaticotonie ce are drept consecință scăderea eliminării de sodiu și creșterea reabsorbției tubulare a sodiului (direct, prin distribuția intrarenală a fluxului sanguin, cât și indirect, prin reactivarea sistemului RAA).

Hipertensiune intrahepatică
↓
Baroceptori excitați
↓
Renină ↑ ← Activitate SNC
↓ ↓
Angiotensină ↑ Redistribuția sanguină intrarenală
↓ ↓
Aldosteron ↑
↓
Reabsorbția tubulară ↑ + Secreția ↓ Na = Natriureză ↓ ↓ ↓ precoce

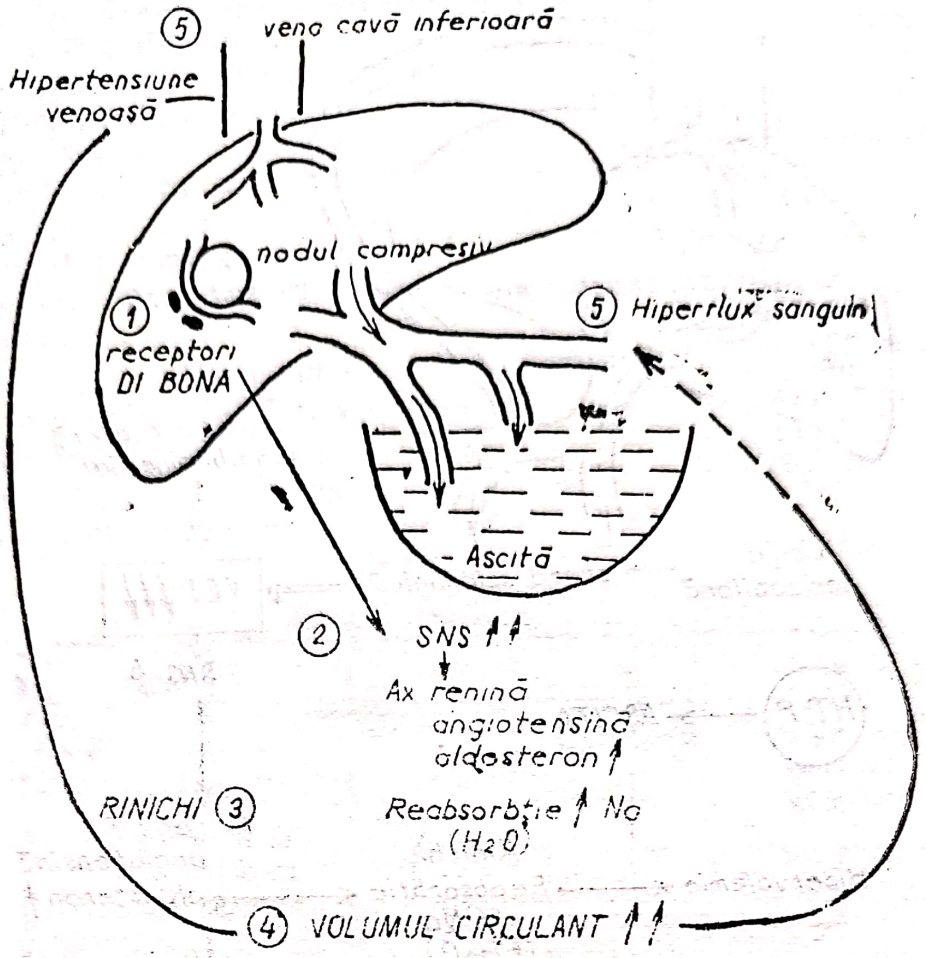


Fig. 63. Teoria „overflow".

2) În cirozele hepatice există o producție foarte scăzută de factor natriuretic, atrial și a prostaglandinelor renale, cât și a prekalicreinei. Atât prostaglandinele cât și kalicreina sunt substanțe ce intervin fiziologic în reglarea intrarenală a fluxului sanguin și astfel își exercită și o acțiune natriuretică. Deci, teoria „overflow" presupune o retenție precoce de Na, prin acțiunea excesivă a factorilor retentivi sau/și prin scăderea factorilor ce elimină Na (fig. 64).

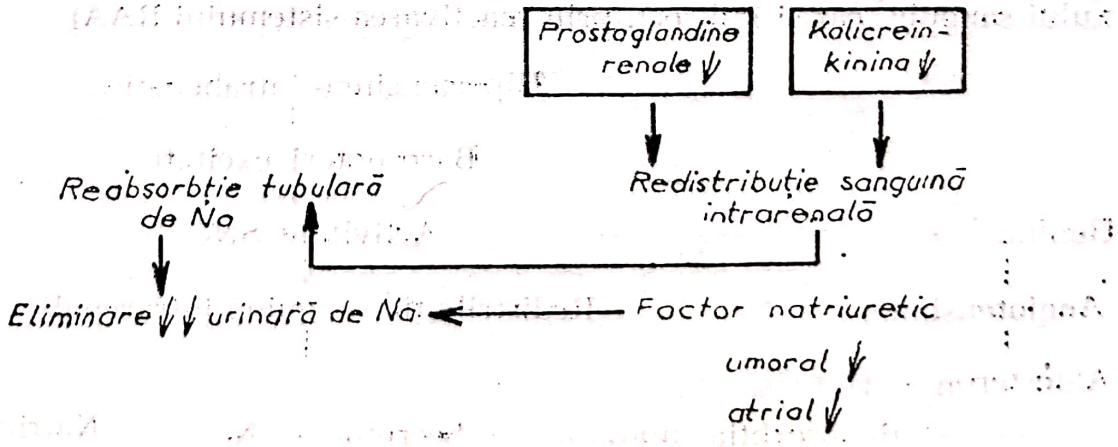


Fig. 64.

ASCITA REFRACTARĂ LA TRATAMENT

Cauzele ascitei refractare la tratament sunt :
— terapia incorectă cu diuretice ;
— complicații ale cirozei hepatice ;
— afecțiuni asociate cirozei hepatice.

Tratamentul ascitei ciroticului trebuie să țină cont de mecanismele ce intervin în apariția ascitei.

Atât teoria „overflow" (v. fig. 63) cât și cea „underfilling" (v. fig. 62) au în comun o hiperstimulare a sistemului nervos simpatic și a axului renină-angiotensină-aldosteron cu retenție secundară de sodiu și apă.

REVERSIBILITATEA ASCITEI

Cunoașterea mecanismelor ascitei ridică o serie de întrebări, și anume : Ascita este o complicație a cirozei ? Ascita este un episod în evoluția cirozei sau este urmare firească a agravării progresive a insuficienței hepatice și a hipertensiunii portale ?

Ascita apare în anumite circumstanțe și în primul rând când se produce o reactivare a cirozei. Această reactivare, prin necroza și inflamația supraadăugată fibrozei și nodulilor regenerativi, are drept consecință accentuarea atât a insuficienței hepatocelulare cât și a hipertensiunii portale și deci favorizează dezvoltarea ascitei.

Reactivarea este datorată fie acțiunii factorilor etiologici ce au produs ciroza (ex. replicarea reluată a virusului hepatitic), fie prin acțiunea unor factori hepatotoxici supraadăugați (ex. consum de alcool sau medicamente). Sunt de luat în considerație și alți doi factori, și anume efortul fizic, ce favorizează staza venoasă în ficat cât și colestaza de diverse cauze.

Frecvent, concomitent cu stabilizarea cirozei prin înlăturarea factorilor ce au reactivat-o, se obține o scădere a hipertensiunii portale și a gradului insuficienței hepatice deoarece se înlătură cota supraadăugată în cursul reactivării, revenind la gradul anterior de insuficiență hepatică cronică. Consecutiv, se constată deseori și dispariția ascitei. Deci, în multe situații se poate vorbi de o reversibilitate a ascitei, ea constituind, în acest context, o complicație a cirozei.

Pe de altă parte, există ascita refractară la tratament.

În definiția ascitei ciroticului, refractară la tratament, sunt considerate mai multe situații :

Diureticele incorect administrate

Produc hipovolemie, ce stimulează excesiv SNC, axul renină — angiotensină — aldosteron și produc oligurie. Pe de altă parte, hipovolemia induce și o scădere a fluxului plasmatic renal, cu aceleași consecințe (fig. 65).

Deoarece ascita se constituie în timp, se înlănțuie o serie de verigi etiopatogenice, ce sunt în echilibru patologic, firește. De aceea tratamentul ascitei se va face diferențiat și etapizat. Astfel, o parte din cazuri se remit numai cu repaus și restricție pentru sodiu (250 mg/zi). Cât privește lichidele, restricția este relativă, și anume ingestia va depăși diureza cu aproximativ 700 ml/24 ore.

Dacă după aceste măsuri ascita persistă, se vor introduce diureticele tiazidice sau antialdosteronice sau în asociere.

Scanned with OKEN Scanner

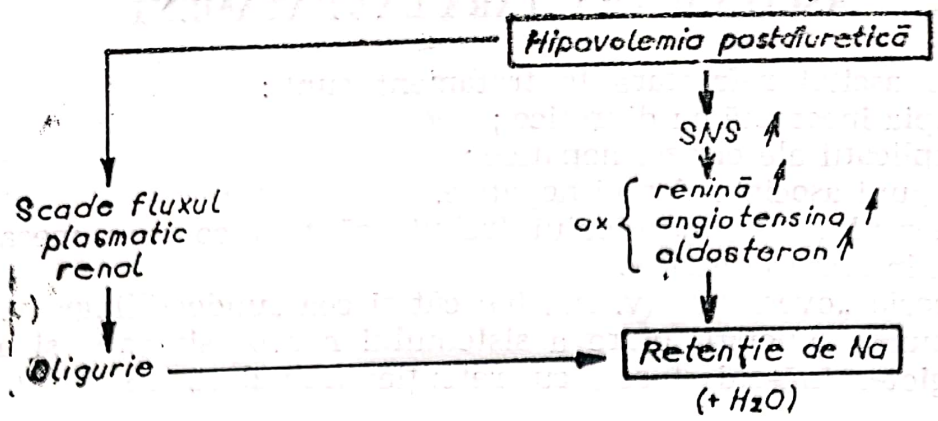


Fig. 65. Mecanismul de autolimitare a acțiunii diureticelor.

Tratamentul cu diuretice nu se impune în toate cazurile. El poate fi chiar nociv prin accentuarea hiperaldosteronismului.

Shear a constatat că diureza nu trebuie să exceadă capacitatea de mobilizare zilnică a ascitei (700 ml/24h) dacă ascita este izolată, deoarece diureza excesivă se face pe seama compartimentului plasmatic, ceea ce induce o scădere a volumului eficient și o reacție stimulativă a SN simpatic cu retenție secundară adaptativă de sodiu și apă, instalând tardiv oliguria. Când sunt prezente și edemele, rata de eliminare este nelimitată (fig. 66).

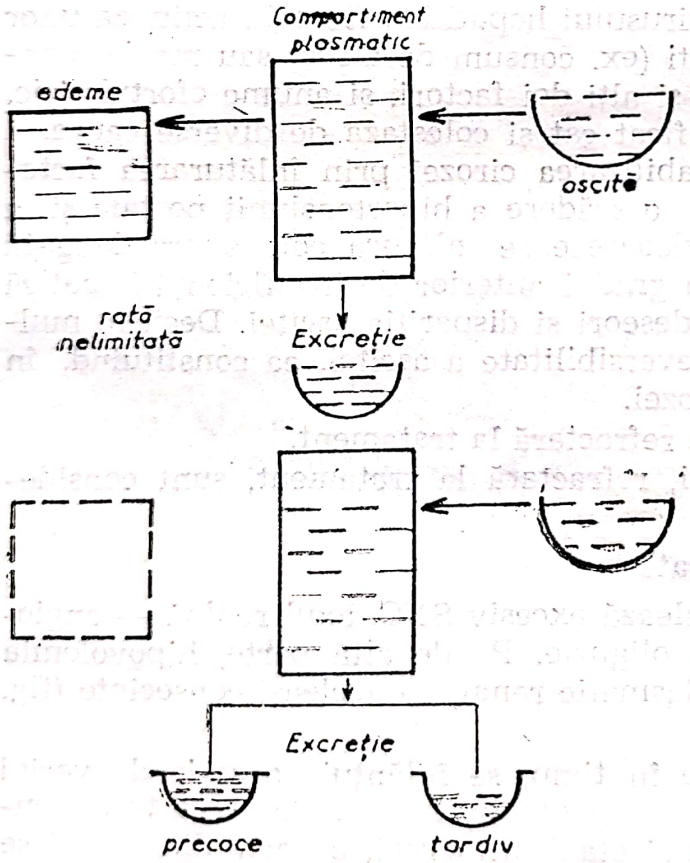


Fig. 66. Algoritmul lui Shear.

Complicații ale cirozei și afecțiuni asociate

Ascita ciroticului apare datorită eliberării factorilor ce guvernează schimburile din capilarele peritoneale, conform legii lui Starling. Hipertensiunea portală produce stază venoasă ce se opune reabsorbției lichidului filtrat prin peretele capilar.

Datorită scăderii presiunii oncotice (prin hipoalbuminemie), cantitatea de lichid ce părăsește vasul capilar este excesivă.

Lichidul de ascită, odată format în peritoneu, este supus unei recirculări permanente, astfel încât între cantitatea transvazată și cea reabsorbită se menține un echilibru.

Scanned with OKEN Scanner

Alte afecțiuni asociate cirozei hepatice sau complicații ale cirozei pot modifica factorii ce guvernează schimburile lichidiene din capilarul peritoneal sau renal, astfel încât ascita crește și devine neresponzivă la tratament. Câteva din aceste condiții etiologice sunt :

Complicații ale cirozei hepatice :

— peritonita spontană ;
— hipoalbuminemia severă ;
— dezvoltarea hepatomului ;
— sindromul hepatorenal.

Afecțiuni asociate cirozei hepatice (sau concomitente) :

— insuficiența cardiacă congestivă ;
— hipertiroidia ;
— s. malabsorbție proteică (ex. b. Crohn) ;
— s. nefrotic (ex. diabet zaharat asociat) ;
— adenocarcinom genital ;
— TBC peritoneal ;
— pielonefrite acute ;
— vasculite (ex. LED).

Mecanismele prin care diverse condiții etiopatologice întreține ascita sunt următoarele (fig. 67) :

1. *Hipertensiunea portală crește excesiv :*

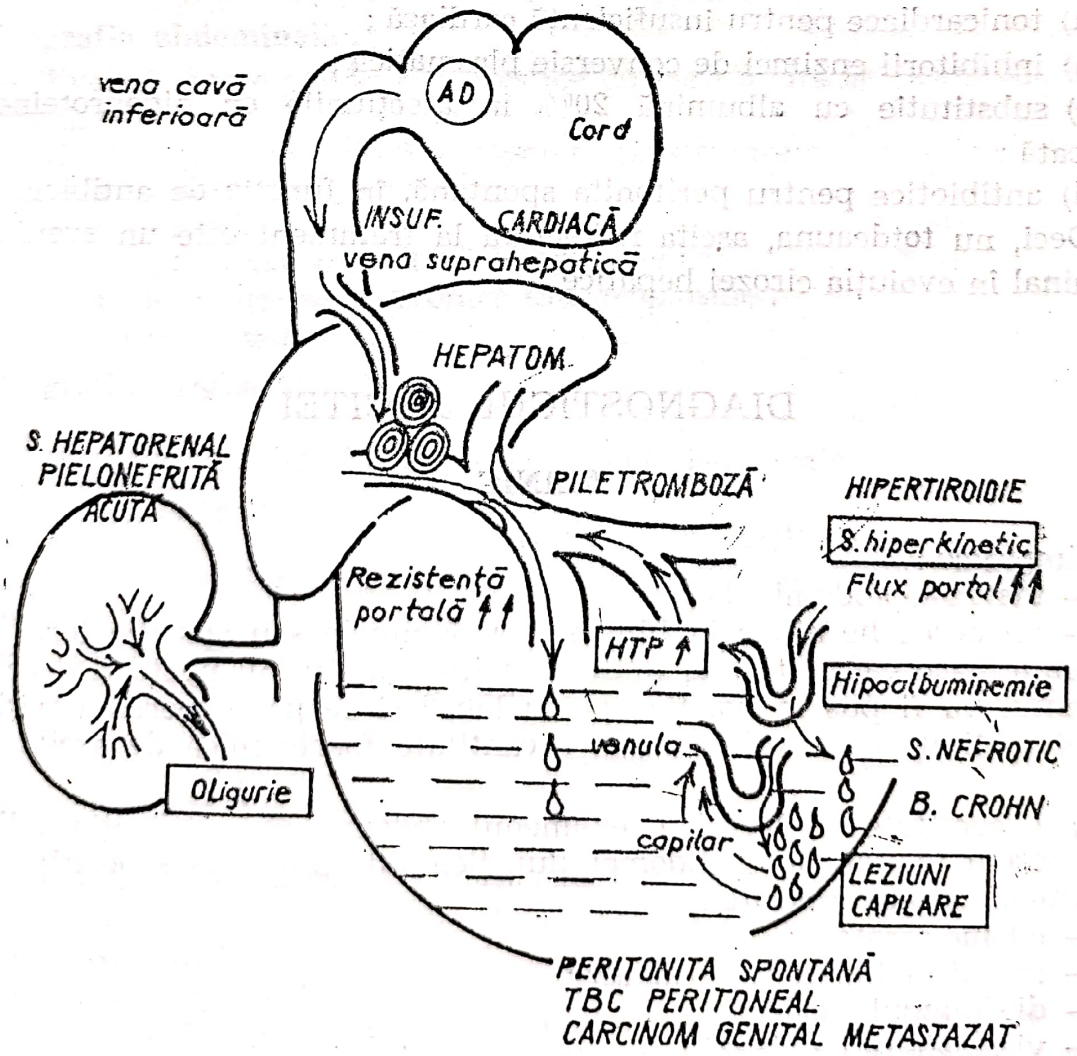


Fig. 67. Mecanisme de întreținere a ascitei.

Scanned with OKEN Scanner

a) când presiunea din venele suprahepatice și din vena cavă inferioară (insuficiență cardiacă congestivă) crește ;

b) în compresiile intrahepatice ale ramurilor venei porte (hepatom, metastaze) ;

c) în piletromboze ;

d) prin hiperaflux splanhnic (sindromul hiperkinetic din hipertiroidii).

2. *Hipoalbuminemia ce devine severă* episodic, în evoluția sindromului de insuficiență hepatocelulară, sau se datorează asocierii malabsorbției proteice sau proteinuriei.

3. *Afecțiuni inflamatorii* specifice, vasculitele sistemice sau neoplasmele metastazante produc în peritoneu, prin lezarea capilarelor, fie exsudat, fie transsudat în exces (deci ascita crește) dar concomitent blochează și reabsorbția ei.

4. *Reducerea bruscă a diurezei,* în pielonefritele acute (prin inflamația interstițiului, compresivă pe nefron) sau din sindromul hepatorenal (scade fluxul plasmatic renal), este alt factor ce induce rezistența la tratament a ascitei.

Cunoașterea factorilor ce induc rezistența la tratament permite o individualizare a terapiei, astfel încât deseori, după această corecție, ascita cedează la tratamentul diuretic sau la restricțiile dietetice impuse.

Se adaugă terapiei clasice o serie de măsuri ca :

a) tonicardiace pentru insuficiență cardiacă ;

b) inhibitorii enzimei de conversie plasmatică ;

c) substituție cu albumină 20% în afecțiunile cu hipoproteinemie marcată ;

d) antibiotice pentru peritonita spontană, în funcție de antibiogramă.

Deci, nu totdeauna, ascita refractară la tratament este un eveniment terminal în evoluția cirozei hepatice.

DIAGNOSTICUL ASCITEI

CLINIC

Simptome :

— distensie abdominală ;

— creșterea herniilor inghinale și abdominale sau apariția lor.

Clinic, la o cantitate mai mică de 1 litru, ascita nu poate fi decelată. Pacientul va fi pus în poziția „patru labe" și se poate percuta periombilical matitate ce exprimă chiar o cantitate foarte mică de ascită (150 ml).

La o cantitate de 1—1,5 l, examenul abdomenului evidențiază lichidul prezent în flancurile abdomenului. Semnul valului este pozitiv.

Alte simptome asociate :

— edeme scrotale ;

— hernii inghinale și perianale ;

— diafragmul elevat ;

— viscerele se balotează ;

— lichid în pleura dreaptă.

Scanned with OKEN Scanner

LABORATOR

Date generale :

— hemograma cu nr. trombocite, VSH, fibrinogen ;
— electroliți, creatinină, uree în ser și în urină ;
— transaminaze, bilirubină, fosfataze alcaline ;
— ex. urină ;
— amilazemia, glicemia, corpi cetonici ;
— gammaglobuline și albumine serice.

Date specifice :

— α_1-fetoproteina semnalizează hepatomul ;
— carcinoembrionic-antigen este marker-ul pentru neoplasme ale tubului digestiv, cu sau fără metastaze hepatice (CEA) ;
— anticorpii antinucleari, celulele LE, complexele imune crescute, complementul seric scăzut semnalează vasculitele.

ALTE EXPLORĂRI

PBH este relevantă în diagnosticul bolilor hepatice cronice, difuze sau localizate (ghidată prin ex. ecografic sau tomocomputerizat).

Ecografia abdominală :

— Exclude mase solide sau chistice cu care ascita se poate confunda sau asocia ;
— Evidențiază condiții etiopatogenice particulare :
  — hipertensiune portală ;
  — piletromboza ;
  — hepatom sau metastaze compresive ;
  — pancreatite acute, cronice sau neoplasme ;
  — ciroza hepatică.

Ecografia cardiacă :

evidențiază :
— pericardita constrictivă sau tamponada pericardică ;
— valvulopatii ;
— dilatarea venei cave inferioare și a suprahepaticelor.

Lichidul de ascită se obține prin paracenteză (puncția peretelui abdominal.

Paracenteza are indicații la orice ascită nou apărută sau atunci când ascita reapare la un cirotic cunoscut dar devine neresponzivă la tratament.

Se vor face, în prealabil, teste de hemostază.

Aspectul microscopic al ascitei :
— straw colored = ciroză ;
— hemoragică, chiloasă = neoplasm, traumă ;
— bilioasă = neoplasm, traumă, comunicare congenitală între peritoneu și sistemul biliar ;
— turbidă = infecție.

Dozarea lacticodehidrogenazei (LDH) și a proteinelor, în ser și în lichidul de ascită, permit a discerne dacă este vorba de un exsudat sau un transsudat.

Scanned with OKEN Scanner

Exsudatul :
— LDH > 400 ;
— LDH ascită/LDH ser > 0,6 ;
— proteine ascită/proteine ser > 0,5.

Dacă două sau trei criterii sunt îndeplinite, atunci probabil este vorba de o ascită neoplazică, TBC, pancreatită, infecție sau mixedem.

Transsudatul :
— LDH < 400 ;
— LDH ascită/LDH ser < 0,6 ;
— proteine ascită/proteine ser < 0,5.

Dacă două sau trei criterii sunt îndeplinite, atunci sunt de considerat : insuficiența cardiacă, ciroza, obstrucția venei cave inferioare, tromboza venei hepatice, vasculita, hipoalbuminemia.

Se mai dozează în lichidul de ascită :
— glucoza (↑ în ascita TBC) ;
— amilaze (↑ în pancreatite) ;
— colesterol, trigliceride (↑ în ascita chiloasă).

Se efectuează din ascită culturi pe medii uzuale și speciale + citologie.

Transsudatul se prezintă ca un lichid serocitrin, cu :
— albumine < 2,5 g% ;
— reacția Rivalta negativă ;
— densitate 1005—1015 ;
— celularitate redusă 25—200 celule/mmc (epitelii, foarte rare leucocite) ;
— germeni absenți.

Exsudatul este serocitrin dar poate fi și fibrinos, hemoragic sau chilos :
— albumine > 2,5 g% ;
— reacția Rivalta pozitivă ;
— densitate > 1018 ;
— citologie > 500 celule/mmc ;
— germeni prezenți.

Opinii recente consideră că gradientul albumină serică-albumina din lichidul de ascită se corelează cu hipertensiunea portală. Astfel, dacă gradientul este ≧ 1,1 g%, există hipertensiune portală, după cum un gradient < 1,1 g% denotă absența ei în mecanismul ascitei.

De obicei, transsudatul este caracteristic cirozei hepatice iar exsudatul apare în inflamații peritoneale sau metastaze. Ascita chiloasă este caracteristică pentru blocajul limfatic.

Deseori la ciroticii cu ascită, transsudatul se transformă în exsudat și deci constituie o peritonită (ascita fiind un foarte bun mediu de cultură).

TIPURI DE ASCITĂ

Peritonita spontană a ciroticului

Este cunoscută frecvența infecțiilor bacteriene la cirotici care generează de altfel și mortalitatea, fiind responsabilă de 25 % din decese.

Scanned with OKEN Scanner

Foarte frecventă este peritonita spontană a ciroticului, ce apare de obicei datorită penetrării de germeni, prin peretele intestinal. Cauzele sunt deficiențele imunitare ale gazdei. Aceste deficiențe imunitare sunt umorale. Serul ciroticilor are o funcție bactericidă scăzută, complementul seric este deficitar, ceea ce înseamnă că și activitatea chimiotactică și fagocitoza sunt scăzute. Există și deficiențe ale imunității celulare (funcția celulelor Kupffer este mult diminuată — atât cea fagocitară cât și cea de clearance a complexelor imune).

Peritonita bacteriană spontană reprezintă o infectare a lichidului de ascită, de obicei cu germenii enterali : *Escherichia Coli, Enterobacter, Proteus, Enterococcus.* H.D. Conn a evidențiat germeni în 44—66% din cazuri, dar absența lor nu semnifică absența infecției. Pentru diagnosticul de peritonită spontană este mai importantă celularitatea. Astfel, > 500 leucocite/mm^3 sau ≥ 250 polimorfonucleare/mm^3 sunt suficiente pentru diagnosticul de peritonită spontană.

Ascita ciroticului

Este nedureroasă, asociază hernii, scădere ponderală, anorexie, fatigabilitate și toate semnele clinice și de laborator ale cirozei constituite.

Criterii diagnostice :

— *Diagnosticul pozitiv al cirozei hepatice*

+

— *Transsudat,* cu mențiunea că :

— celularitate < 300 celule/mm^3 și $< 25\%$ sunt neutrofile din acestea (cifrele mai mari caracterizează peritonita ciroticului) ;

— proteinele $< 2{,}5$ g% de cele mai multe ori, dar în 30% din cazuri proteinele $> 2{,}5$ g%.

Ascita chiloasă

Conține limfă bogată în lipide și apare prin obstrucția mecanică a ductului toracic, a cisternei chili sau a limfaticelor intestinale.

Ascita chiloasă poate fi :

— cronică ; se însoțește cu scădere ponderală și hipoproteinemie, având de cele mai multe ori etiologie neoplazică (limfoame abdominale dar și neoplasme de sân, pancreas) ;

— acută ; se instalează cu dureri colicative și de obicei apare în cadranul abdominal drept inferior ; concomitent, dureri lombare și ale fosei supraclaviculare datorită extravazării limfei.

Ascita chiloasă are etiologie foarte diversă : *în 35% din cazuri este inflamatorie* — pancreatite, TBC, tromboza venei porte, adenite mezenterice, obstrucții intestinale cu aderențe, fibroză pulmonară cu obstrucția ductului toracic.

Ascita malignă

Ascita malignă se datorează :

1) Tumorilor peritoneale :

— metastaze de la neoplasm colonic, hepatic, ovarian ;

— mezotelioame.

Scanned with OKEN Scanner

2) Obstrucției tumorale a venei cave inferioare sau obstrucției venei suprahepatice. În 85% din cazuri, cauza este adenocarcinomul metastazant.

Clinica este nespecifică, deși uneori se asociază grețuri, vărsături (s. subocluziv) și constituirea ascitei. Aceasta este *exsudat* aproape întotdeauna, deși există și excepții. Ascita are caracter de transsudat în tumorile hepatice metastazate, precum și în obstrucțiile venei cave inferioare și ale venei suprahepatice.

Examenul citologic al lichidului de ascită în peste 60% din cazuri evidențiază celule neoplazice.

Ascita TBC

Se datorează infecției cu *M. tuberculosis* a peritoneului (tuberculoame) sau, mai rar, unei diseminări hematogene.

Diagnostic :

1. Intradermoreacția la PPD este + + + .
2. Lichid ascită ; caracteristici :

— proteine > 2,5 g% ;

— leucocite > 250/mm^3 și mononucleare ≧ 98% ;

— culturi pentru *M. tuberculosis* + în 80% din cazuri dacă se fac din concentrat din lichid.

3. Biopsia peritoneală este cea care stabilește diagnosticul prin evidențierea celulelor Langerhans în granuloame.

HEMORAGIILE DIGESTIVE

Hemoragiile digestive apar în afecțiuni diverse și se caracterizează prin prezența sângelui în lumenul tubului digestiv, sânge ce se poate exterioriza ca hematemeză, melenă, hematokezis.

CLINICA HEMORAGIILOR DIGESTIVE

Semne de exteriorizare a sângelui

Hematemeza = vărsătură cu sânge proaspăt sau cu sânge în zaț de cafea. Sângele în zaț de cafea provine din modificarea sângelui proaspăt, în care Hb se va transforma în hematină. Acest proces are loc dacă sângele stagnează intragastric și este supus acțiunii HCl sau acțiunii bacteriilor, atunci când aciditatea gastrică este zero.

Hematemeza are drept cauză orice leziune localizată de la esofag până la prima ansă jejunală.

Melena = scaun de culoare neagră ca păcura, de consistență scăzută. Pentru apariția melenei este necesară o pierdere de sânge (de cel puțin) ≧ 50—60 ml și cu un timp de tranzit intestinal ≧ 6—8 ore. Melena este produsă prin modificarea sângelui sub acțiunea enzimelor digestive sau a florei bacteriene ce digeră Hb.

Melena are drept cauză orice leziune hemoragică de la esofag până la unghiul drept al colonului, deci se includ și leziuni ale intestinului subțire și ale colonului ascendent.

Scanned with OKEN Scanner

Rectoragia = pierdere de sânge roșu, concomitent cu scaunul sau prin defecație. De obicei apare în afecțiunile rectosigmoidiene.

Hematokezis = pierdere de sânge roșu din leziunile localizate în colon dar și în bolile ileonului.

Hemoragiile oculte se diagnostichează numai prin teste de laborator care, pentru a fi pozitive, necesită pierderea unei cantități de sânge ≧ 5 ml.

HDS (hemoragiile digestive superioare) de obicei se exteriorizează prin hematemeză și melenă, uneori numai prin melenă. Dacă hemoragia este foarte mare și tranzitul intestinal foarte rapid, HDS se pot exterioriza cu eliminarea de sânge roșu prin rect.

HDI (hemoragiile digestive inferioare) se exteriorizează prin rectoragii, scaune hemoragice mixte (melenă + rectoragii) sau melenă exclusiv (când leziunea este localizată la nivelul cecului sau a ascendentului).

Consecințele hemoragiilor

Consecințele hemoragiilor digestive depind de :
— cantitatea de sânge pierdută ;
— ritmul în care această cantitate se pierde ;
— nivelul anterior al hemoglobinei pacientului ;
— starea aparatului cardiovascular, SNC, rinichilor, ficatului.

Astfel, în cazul hemoragiilor oculte, de cele mai multe ori, clinica este a unei anemii cronice, cu manifestări predominant cardiovasculare (ex. crize anginoase frecvente) sau tulburări neuropsihice (fatigabilitate, somnolență, tulburări de echilibru).

Hemoragiile digestive severe se însoțesc de stare de șoc hemoragic. Experiența clinică și mai ales măsurarea diverșilor parametri hemodinamici au permis o gradare, utilă din punct de vedere practic, a stărilor de șoc în funcție de cantitatea de sânge pierdută, prezentată în următorul tabel.

Gradul hemoragiei	Cantitatea de sânge	Constante hemodinamice	Diureza	Observații
Hemoragie ușoară INDICE DE ȘOC 0,5 — 1	Sângerare 15 — 25% adică 750—1200 ml sânge	TA = 90 mm Hg AV = 100/min Presiune venoasă centrală = N	Normală	—
Hemoragii moderate INDICE DE ȘOC 1 — 1,5	Sângerare 25—35% adică 1250—1750 ml sânge	TA = 70—90 mm Hg AV = 100—120/min Presiune venoasă centrală ↓	Scăzută	Tegumente reci, umede Transpirații, paloare
Hemoragii severe INDICE DE ȘOC 1,5	Sângerare 35—50% adică 1750—2500 ml sânge	TA = 60 mm Hg AV = 120/min Presiune venoasă centrală ↓	Oligurie	Semne tisulare anoxice (cerebrală, miocardică)

Scanned with OKEN Scanner

Uneori, deşi importantă, hemoragia scapă anamnezei şi pe prim plan este evidentă *anemia posthemoragică*, ce se poate manifesta clinic sub masca diverselor suferinţe ale altor aparate şi sisteme, prin :

a) Accentuarea crizelor anginoase

b) Agravarea unei insuficienţe renale ce are cel puţin două mecanisme :

— creşte ureea sanguină prin degradarea proteinelor sanguine sub acţiunea bacteriilor intestinale ;

— scade filtratul glomerular, datorită şocului hemoragic cu hipovolemie ;

c) Agravarea tulburărilor de hemodinamică cerebrală, pe fondul unei hipertensiuni arteriale severe, al cărei regim presional scade brusc, sau datorită preexistenţei unei insuficienţe circulatorii cerebrale cronice, „decompensată" de hipoxia creată prin hipovolemie ;

d) Declanşarea encefalopatiei amoniacale, la bolnavii cu insuficienţă hepatică acută sau cronică. Cauza este formarea excesivă de amoniac în tubul digestiv, prin degradarea produşilor proteici. Acesta este absorbit pe calea venei porte şi ocoleşte ficatul prin colaterale, atunci când există un sindrom de hipertensiune portală, sau nu poate fi convertit în uree în hepatocit deoarece, în insuficienţele hepatice, ciclul Krebs-Henseleit ce transformă amoniacul în uree (şi astfel îl neutralizează) este deficitar.

Şocul hemoragic produce o serie de evenimente în circulaţia periferică, ce sunt comune tuturor afecţiunilor ce evoluează cu hemoragii digestive, dar răsunetul lor este diferit pe economia generală a organismului, în funcţie de dereglările ce antedatează şocul. În primul rând, este vorba de afecţiuni hematologice ce evoluează cu defecte ale coagulării (hiper- sau hipocoagulare) şi de ciroze hepatice.

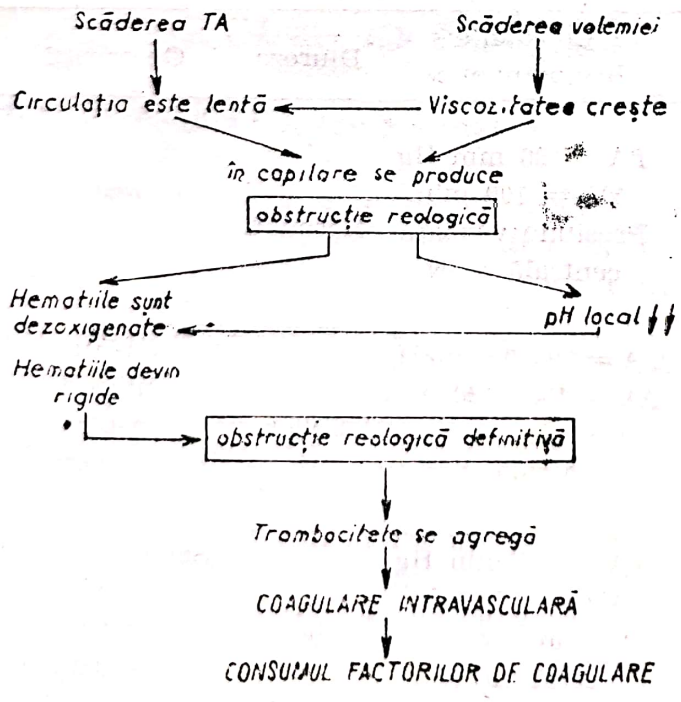


Fig. 68.

Astfel, în şocul hemoragic are loc următoarea secvenţă, la nivelul microcirculaţiei. (fig. 68).

MECANISMELE HEMORAGIILOR DIGESTIVE

Pentru unele afecţiuni, apariţia sângerării nu necesită o explicaţie deosebită, deoarece mecanismul este foarte evident. Ex. în ulcerele duo-

Scanned with OKEN Scanner

denale, hemoragia digestivă este produsă prin erodarea unui vas arterial sau venos, în procesul de adâncire a craterului.

Introducerea unor tehnici endoscopice, dar mai ales a arteriografiei a permis o abordare mai complexă a patogeniei și a elucidat unele cauze ce scăpau altor explorări.

Hemoragiile digestive apar în condiții etiologice foarte variate, dar cu unele mecanisme comune.

A. Efracții vasculare ce survin pe vase cu o structură normală :

1. Afecțiuni ulcerative ale mucoasei :

— Ulcere unice sau multiple ce erodează un vas arterial sau venos :
— ulcer esofagian ;
— ulcer gastric ;
— ulcer jejunal (stomac operat) ;
— ulcer solitar al rectului.

— Ulcerații difuze în mucoasă (gastrică de obicei), cu hemoragii arteriolare, venoase și capilare (hemoragie în pânză) ce se extravazează, prin aceste ulcerații, în lumen — gastrite (acute ; cronice).

2. Leziuni inflamatorii sau tumorale ce se ulcerează și sângerează :

— Tumori gastrice, intestinale, colonice.
— Boli inflamatorii colonice, b. Crohn, rectocolita.

3. Diverticuli și hernii — cu condiții anatomice speciale : vasele sunt etalate pe perete, ce este uneori subțiat. Se adaugă factori mecanici (stază). Pentru hernia gastrică se adaugă și prezența HCl ce poate induce și ulcerație peptică.

În diverticulii colonici, prezența florei intestinale este cauza favorizantă a diverticulitei — inflamație ce se poate complica în evoluție cu perforație și hemoragie intestinală.

4. Ulcerații ale țesuturilor ectopice :

a) *Diverticulul Meckel* (rest al canalului omfalomezenteric) ce conține țesut gastric ectopic și în care se poate dezvolta ulcer ce sângerează.

b) *Endometrioza rectală sau colonică* se caracterizează prin prezența de țesut endometrial în rect sau colon — țesut ce se ulcerează și sângerează, sub stimuli hormonali estroprogestativi.

5. Dilacerarea peretelui vascular de către enzime pancreatice care invadează în cursul pancreatitelor acute țesuturile vascularizate din vecinătate. Elastaza pancreatică produce necroza hemoragică vasculară, cu hemoragii masive atunci când sunt interesate vase mari.

6. Dilacerarea mecanică a unor vase. În sindromul Mallory-Weiss, hematemeza apare datorită vărsăturilor repetitive ce produc o dilacerare a mucoasei joncțiunii esogastrice cu denudarea vaselor și efracția lor.

Diagnosticul pozitiv poate fi stabilit numai endoscopic, deoarece leziunea mucoasei scapă examenului radiologic.

B. Lezarea unui vas cu o structură normală dar în condiții hemodinamice anormale :

Ischemia acută din ocluzia sau stenoza unei artere mezenterice sau colice produce infarct al peretelui tubului digestiv urmat de hemoragie digestivă.

Ischemia cronică poate produce, de asemenea, infarctul peretelui, cu sângerare în lumenul digestiv. Acesta este, de altfel, mecanismul prin care se produc hemoragiile din colita ischemică.

Scanned with OKEN Scanner

Desigur însă că, în această situație, arterele nu au structură normală, ci sunt interesate în procesul de ateromatoză.

C. Efracția unor vase cu structură anormală a peretelui, deci care din acest punct de vedere au tendința de a sângera. Malformațiile vasculare au fost recunoscute după introducerea angiografiei selective.

Se descriu astfel :

— Ectazii vasculare :
— arteriale (anevrism ; megadolicoarteră) ;
— venoase ;
— arteriovenoase (angiodisplazii ; telangiectazii Rendu-Ossler) ;
— Hemangiomul ;
— Fistulele arteriovenoase.

D. Lezarea unor vase cu structură anormală, în condiții anormale.

Ex. sângerarea varicelor esofagiene sau sângerarea hemoroizilor. Aceste două categorii de plexuri venoase aparțin circulației venoase colaterale formate în cursul sindroamelor de hipertensiune portală. Sângerarea lor prin ruptură presupune o multitudine de factori, dar desigur că o creștere a presiunii portale poate fi responsabilă de hemoragie.

E. Sângele din lumenul tubului digestiv provine de la glandele anexe (ficat, colecist, pancreas).

Hemobilie = sânge exteriorizat prin canalul coledoc în :
— traumatisme hepatice ;
— tumorile veziculei biliare ;
— postcolangiografie retrogradă cu extracție de calcul ;
— anevrisme ale arterei hepatice după litotriție extracorporeală.

Wirsungoragie apare în :
— pancreatitele cronice ;
— pseudochiste ce se evacuează în Wirsung ;
— litiaza pancreatică ;
— tumorile canalelor pancreatice.

F. Sângele din lumenul digestiv provine prin erodarea pereților de către un anevrism disecant al aortei abdominale sau al ramurilor sale ce-și evacuează conținutul (artera splenică, mezenterică, hepatică).

G. Sângerarea digestivă este în contextul unor tulburări generale ale coagulării.

Boli ale sângelui :
— policitemia, leucemiile, purpura trombopenică ;
— hipofibrinogenemii ;
— coagulare difuză intravasculară cu fibrinoliză secundară ;

Vasculite — purpura Schoenlein-Henoch.

HEMORAGII DIGESTIVE ÎN GASTRITE

Gastrita acută hemoragică este produsă de alterarea mecanismelor de citoprotecție.

Cauzele sunt multiple :

a) Medicație :
— AINS + Prednison (scad sinteza prostaglandinelor) ;
— imunosupresoare (scad regenerarea epiteliilor).

b) Alcool :

Scanned with OKEN Scanner

— scade sinteza prostaglandinelor ;
— lezează celulele epiteliale (la concentrații > 8—10 %) ;
— produce reflux duodenogastric.

c) Șocul din :
— traumatisme craniocerebrale, vertebrale ;
— arsuri întinse > 30—50% din suprafața corpului ;
— intervenții chirurgicale ;
— septicemii, șoc endotoxemic,

produce ischemia mucoasei, cu necroze ale epiteliilor.

d) Substanțele corosive acide sau alcaline concentrate produc o necroză de coagulare a epiteliilor.

e) Insuficiența renală cronică pe de o parte produce leziuni prin eliminarea ureei, iar pe de altă parte crește secreția de HCl deoarece există o hipergastrinemie.

În gastritele cronice mucoasa sângerează cu ușurință, deoarece procesul cronic inflamator și distrofiile epiteliale lezează bariera mucoasei gastrice. Celulele epiteliale atrofiate se exfoliază și există tendința la dezvoltarea leziunilor ulcerative superficiale. În plus, procesul de retrodifuzie de H^+ este foarte accentuat datorită acelorași leziuni epiteliale și deci va produce, prin aceleași mecanisme ca și în gastrita acută hemoragică, leziuni hemoragice.

Este de reținut că hipoclorhidria se datorează, desigur, scăderii masei celulelor parietale (atrofia glandelor), dar și retrodifuziei H^+.

Mecanismele ce produc alterarea barierei mucoasei gastrice, sunt :

a) *Refluxul duodenogastric,* prin acizii biliari și lizolecitina conținută, exercită un efect citotoxic pe epiteliu și înlătură pelicula de mucus, (efectul detergent propriu sărurilor biliare).

b) *Stressul operator*, șocul hemoragic și orice condiție ce evoluează cu hipotensiune prelungită pot declanșa shuntarea mucoasei, deci o ischemie acută cu zone de necroză a celulelor epiteliale.

c) *Alterarea metabolismului prostaglandinelor* secretate de mucoasa gastrică, care au roluri multiple :
— reglarea secreției alcaline a celulelor epiteliale ;
— stimularea secreției de mucus ;
— activarea pompei de Na deci blocarea unui eflux de Na excesiv ce produce un edem osmotic al celulei ;
— inhibiția secreției de HCl ;
— acțiuni circulatorii de vasodilatație PGE_2 (sau scăderea debitului circulator PGE_1).

Metabolismul prostaglandinelor este alterat de medicația antiinflamatorie nesteroidiană AINS și de corticoizi. Prin acest mecanism (se pot adăuga și altele) apar hemoragiile digestive superioare, consecutive utilizării, *per os*, a acestui tip de medicație.

Importanța circulației gastrice în conservarea barierei reiese din tulburările ce apar în vasoconstricția reflexă cu deschiderea shunturilor arteriovenoase din submucoasă. Circulația în regim ischemic va produce o hipoirigare a epiteliului ⟶ necroze celulare ⟶ bariera alterată.

Consecința alterării barierei mucoasei gastrice este o mai mare retrodifuzie de H^+ ce devine, din proces fiziologic, fenomen patologic (fig. 69).

Scanned with OKEN Scanner

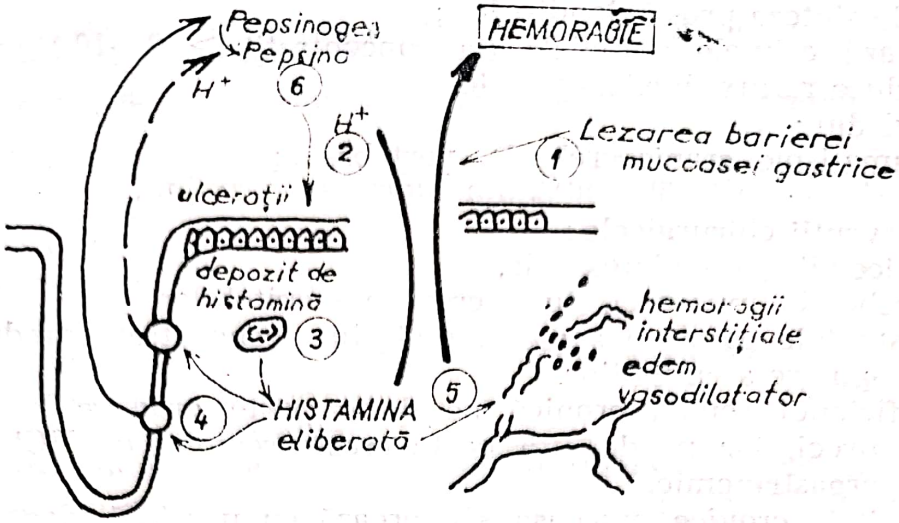


Fig. 69. Mecanismul hemoragiei prin retrodifuzia H+ :
1 — lezarea barierei mucoasei gastrice ; *2* — H+ din lumen retrodifuzează ; *3* — H+ eliberează histamina din depozitele mucoasei ; *4* — histamina crește secreția de H+ → transformă pepsinogenul în pepsină ; *5* — histamina produce vasodilatație, edem, hemoragii interstițiale ce se vor extravaza în lumen ; *6* — pepsina accentuează ulcerațiile mucoasei și produce altele noi.

Prin exulcerațiile multiple, hemoragiile arteriolare, venoase și capilare din mucoasă își găsesc calea spre lumenul gastric. Cunoașterea mecanismului acestor hemoragii a readus în actualitate conceptul de barieră a mucoasei gastrice și a stat la baza introducerii unei medicații foarte active pentru asemenea cazuri (blocanții de receptori histaminici H_2).

HEMORAGII DIGESTIVE PRIN RUPTURA VARICELOR ESOFAGIENE

Mecanismul HDS prin ruptura varicelor esofagiene necesită unele precizări :

1. *Teoria eroziunii* implică o ruptură a peretelui variceal (care este foarte subțire) datorită :
   a) leziunilor produse de alimente solide ;
   b) refluxului gastroesofagian.
2. *Teoria exploziei* sugerează că ruptura varicelor s-ar datora creșterii presiunii hidrostatice intravariceal, datorită creșterii presiunii portale.

S-a demonstrat că ruptura peretelui variceal depinde de mai mulți factori ce modifică tensiunea exercitată asupra peretelui.

$T = (P_1 - P_2) \times r/w$

T = tensiunea asupra peretelui variceal ;
P_1 = presiunea intravariceală ;
P_2 = presiunea din lumenul esofagian ;
r = raza varicelui ;
w = grosimea peretelui variceal.

Scanned with OKEN Scanner

Presiunea intravariceală este dependentă direct de presiunea portală. Inițial, varicele apar datorită creșterii presiunii portale.

Ulterior, varicele se vor menține și se vor dilata tot direct proporțional cu valoarea presiunii portale. Când varicele sunt foarte dilatate, peretele lor este foarte subțire și apar tulburări trofice marcate. Din acest moment, mulți alți factori în afara presiunii portale pot influența ruptura varicelor.

Astfel, varicele de gradul IV, cu peretele foarte subțire și modificări trofice marcate (endoscopic, cu aspect bleu decolorat și cu multiple peteșii roșii), au mare risc de a se rupe, chiar dacă presiunea din interiorul lor nu este mare. Deci, această categorie prezintă un mare risc de sângerare.

ETIOLOGIA HEMORAGIILOR DIGESTIVE

În practică este foarte important să cunoaștem, concomitent desigur și cu mecanismele de apariție a hemoragiilor, afecțiunile diverselor segmente ale tubului digestiv ce vor fi explorate pentru a elucida sediul și cauza hemoragiei.

Ex. radiologic și endoscopic elucidează de cele mai multe ori cauza hemoragiei.

Aportul angiografiei este de neînlocuit în evidențierea hemoragiilor ce survin pe vase anormale. Astfel, numai prin această metodă se pot diagnostica angiodisplaziile hemoragice, colitele ischemice și embolia vasculară.

Clasificarea etiologică

A. Leziuni ale esofagului :
— varice esofagiene ;
— esofagita → corosivă (substanțe chimice) ;
— esofagita de reflux ;
— ulcere esofagiene ;
— tumori ;
— s. Mallory-Weiss.
B. Leziuni gastrice ;
— ulcer gastric ;
— gastrite (inclusiv medicamentoase) ;
— tumori gastrice ;
— hernie hiatală ;
— prolaps pilorobulbar.
C. Leziuni duodenale :
— ulcer bulbar și postbulbar ;
— duodenita hemoragică ;
— ampulom vaterian ;
— b. Crohn ;
— diverticuli duodenali.
D. Leziuni ale intestinului subțire :
— ulcer peptic jejunal (postoperator) ;
— invaginația jejunogastrică (rezecția Billroth) ;
— enterita acută necrotică (inclusiv medicamentoasă) ;

Scanned with OKEN Scanner

— diverticuloză jejunală ;
— diverticul Meckel ;
— b. Crohn ;
— tumori intestinale.

E. Leziuni colonice și rectale :
— rectocolita ulcerohemoragică ;
— diverticuloză cronică ;
— colita ischemică ;
— colita parazitară ;
— tumori intestinale ;
— polipoze intestinale ;
— hemoroizi.

F. Boli generale cu sindrom hemoragipar :
— trombocitopenii ;
— coagulopatii ;
— leziuni vasculare :
  — dobândite (vasculite) ;
  — congenitale (angiodisplazii ; b. Rendu-Osler).

DIAGNOSTICUL HEMORAGIILOR DIGESTIVE

Se va face în etape ce cuprind date clinice, explorări paraclinice, (endoscopie, radiologie, angiografie, biopsie) și date de laborator.

Etapa I. Recunoașterea hemoragiei digestive

Hemoragia digestivă trebuie diferențiată de hemoragiile din sfera ORL sau de hemoptizii. Se vor elimina, de asemenea, falsele hemoragii : vărsătura ce conține alimente colorate sau medicamente. Se vor elimina hemoragiile ce apar uneori după chimismul gastric cu histamină, histalog, pentagastrină.

Melena nu trebuie confundată cu sângele ce provine din alimente ce conțin mult sânge *(ex. ficatul)*.

De asemenea există alimente care, ingerate, modifică intens culoarea scaunului, creând confuzie cu melena (afinele, sfecla roșie).

Unele medicamente dau culoarea neagră materiilor fecale. Astfel sunt : cărbunele medicinal, sărurile de bismut, preparatele de fier.

Etapa a II-a. Precizarea sediului hemoragiei și a etiologiei

Se realizează prin intermediul unor explorări de specialitate ce cuprind endoscopia digestivă superioară și inferioară, arteriografia etc. și examinări radiologice.

Se vor efectua :

1) Endoscopia de urgență :
— esogastroduodenoscopia ;
— rectoscopia, colonoscopia.

2) Arteriografia, ce poate preciza sediul sângerării, prin vizualizarea trecerii substanței de contrast în lumen. De obicei însă se vizualizează numai leziunea ce a determinat sângerarea (ex. ulcer, polip).

Scanned with OKEN Scanner

În hemoragia :

— *arterială,* se va vizualiza extravazarea sângelui în lumen, dacă debitul este mare (ulcere, diverticuli, fistule) ;

— *venoasă,* de cele mai multe ori nu se poate vizualiza extravazarea substanței de contrast deoarece debitul este mic, dar apare o acumulare a substanței, cu vizualizarea de lacuri venoase ;

— *capilară,* de cele mai multe ori nu obținem nici o imagine deoarece debitul este foarte redus (ex. în gastritele erozive). Dacă debitul este $>$ 0,5 ml/min, arteriografia va surprinde extravazarea substanței în lumen.

Cât privește indicația și locul arteriografiei în hemoragiile digestive se consideră că, în cele severe, arteriografia este de efectuat anterior examenului radiologic și se va încerca și embolizarea. În hemoragiile digestive de intensitate medie, de obicei diagnosticul aparține altor explorări (endoscopie, radiologie) ce au prioritate. Angiografia se va efectua dacă hemoragia nu se oprește și diagnosticul nu este cert.

3) Scintigrafia se practică cu hematii marcate cu ^{99}Tc — albumina sau cu ^{99}Tc — sulf coloidal injectat i.v. Se constată acumularea trasorului în zone ce sângerează chiar dacă debitul $<$ 0,05—0,1 ml/min.

Cu această tehnică se evidențiază foarte bine diverticulii Meckel. Dacă se adaugă cimetidina, atunci retenția substanței radioactive, în această masă de țesut gastric ectopic ce sângerează, va fi și mai prelungită.

4) Laparotomia exploratorie este o investigație ce nu a putut fi dislocată, în multe situații chiar de explorările endoscopice, angiografice și izotopice care uneori nu lămuresc diagnosticul. Avantajul acestei explorări este alături de cel diagnostic, acela al realizării hemostazei.

Laparotomia are locul ei „bine stabilit" în algoritmii de diagnostic al unei hemoragii digestive. Important este a surprinde momentul potrivit pentru această explorare care rămâne, totuși, cea mai invazivă.

Sondajul gastric

Sonda gastrică se introduce la toți pacienții cu hemoragii digestive. Aspiratul ne orientează imediat ; dacă este :

— sânge roșu = hemoragie digestivă superioară activă ;

— zaț de cafea = hemoragie digestivă superioară + stază gastrică și sânge digerat.

Sonda nazogastrică ne permite să urmărim și evoluția, adică există posibilitatea ca hemoragia digestivă să se reia și reapare sângele roșu sau zațul de cafea.

Dacă aspiratul este clar macroscopic, este necesar să se efectueze testul pentru hemoragii oculte. Dacă acesta este negativ, se va lăsa tubul încă o oră, după care se reverifică aspiratul. Aceasta, deoarece este posibil să apară reflux în stomac, din bulb sau duoden, cu sânge proaspăt sau digerat.

Aspiratul se va aplica tuturor pacienților cu hemoragii digestive.

Ex. macroscopic al scaunului :

— melenă ;

— sânge proaspăt = HDS cu tranzit foarte rapid sau sângerare din ileon ;

Scanned with OKEN Scanner

— scaun cu sânge (hematokezis).

Sângele provine de obicei din zona rectosigmoidiană. Este posibil să provină din colonul supraiacent, atunci când tranzitul este foarte rapid sau, foarte rar, să fie chiar HDS cu tranzit foarte rapid.

Aspirat gastric cu sânge roșu (fig. 70)

Endoscopia gastrică superioară este prima examinare în HDS și de obicei stabilește diagnosticul leziunii.

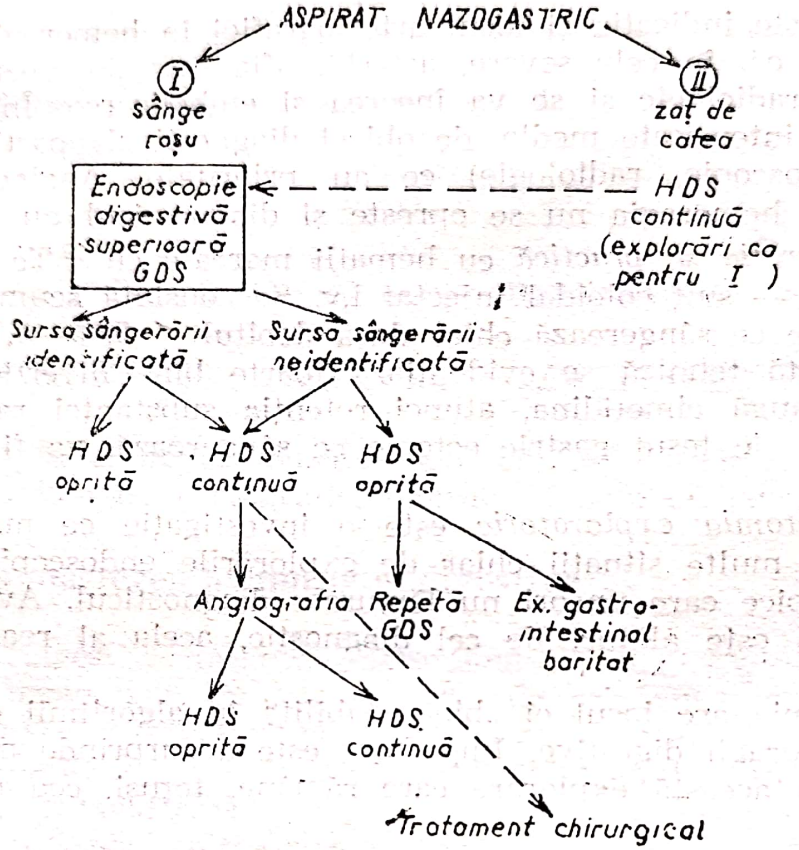


Fig. 70. Explorarea hemoragiilor digestive superioare.

Angiografia este indicată atunci când GDS nu a stabilit sursa hemoragiei (deci în scop diagnostic) și când HDS continuă. Avantajul este atât al precizării sediului sângerării, cât și al instituirii unui tratament hemostatic (fie vasoconstrictoare i.v. — vasopresină, fie embolizare).

Chirurgia, atât ca metodă diagnostică cât și pentru hemostază, se practică de urgență, când HDS este severă și amenință viața bolnavului.

De asemenea, actul chirurgical trebuie avut în vedere la bolnavii la care se reia sângerarea. În unele situații, ca de exemplu în ulcer duodenal, cu hemoragie care continuă, nu se mai efectuează angiografia ci se recurge direct la actul chirurgical.

Examenul baritat gastrointestinal nu se efectuează ca primă investigație și se preferă endoscopia. Dacă aceasta a fost neconcludentă, sau hemoragia s-a oprit, este indicat examenul baritat. De obicei se tem-

porizează ≃ 72 ore de la sistarea hemoragiei. Dacă s-a efectuat inițial examen baritat, rezultatele endoscopiei și ale angiografiei se vor interpreta cu dificultate.

Aspirat cu zaț de cafea (vezi fig. 70)

Explorarea va începe atunci când HDS nu este oprită, tot cu endoscopia digestivă superioară și va urma aceeași cale ca și pentru situațiile când din aspiratul gastric s-a decelat sânge roșu.

Dacă HDS este oprită, se poate începe explorarea cu endoscopia digestivă și continua cu examenul baritat, sau se poate începe direct cu examenul radiologic baritat.

Examenul radiologic este cel ce constituie explorarea de elecție pentru aceste situații. Desigur există unele limitări, și anume, nu neapărat leziunea care este evidențiată este și cauza hemoragiei. Unele leziuni din gastrită sau s. Mallory-Weiss nu pot fi identificate prin ex. radiologic.

Aspiratul nazogastric clar macroscopic (hemoragii oculte $^{++}$).

Se cercetează reacția pentru hemoragii digestive oculte și care poate fi pozitivă sau negativă. Chiar dacă este negativă, este posibil ca sângerarea să aibă ca sediu o leziune situată în segmentele superioare ale tubului digestiv. Acest lucru se întâmplă când hemoragia este cronică (ex. hernii hiatale care sângerează abundent). De obicei, atunci este prezentă melenă sau sunt pozitive testele pentru hemoragii oculte în scaun. Din punct de vedere hemodinamic, acești pacienți sunt compensați și nu prezintă stare de șoc.

Explorarea poate începe fie cu un examen baritat fie cu endoscopie digestivă superioară (fig. 71).

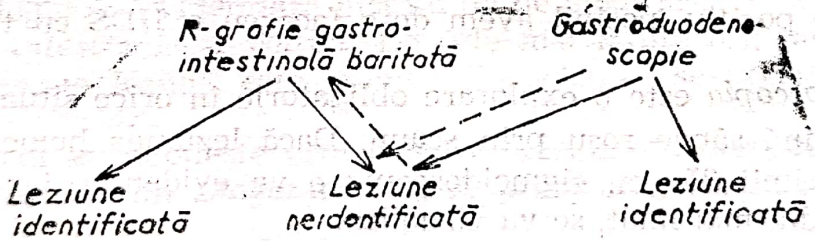


Fig. 71.

Dacă leziunea nu este identificată și continuă să sângereze, se va face explorarea alternativă, adică, dacă s-a efectuat GDS, vom face examen radiologic, și invers.

De cele mai multe ori, leziunea este identificată. Dacă nu este identificată, se va suspiciona o hemoragie digestivă inferioară (HDI) și se vor efectua :

— sigmoidoscopia ;
— irigoscopia ;
— colonoscopia.

Rectoragia

Cel mai probabil este o hemoragie digestivă cu punct de plecare în segmentele inferioare ale tubului digestiv (fig 72).

Scanned with OKEN Scanner

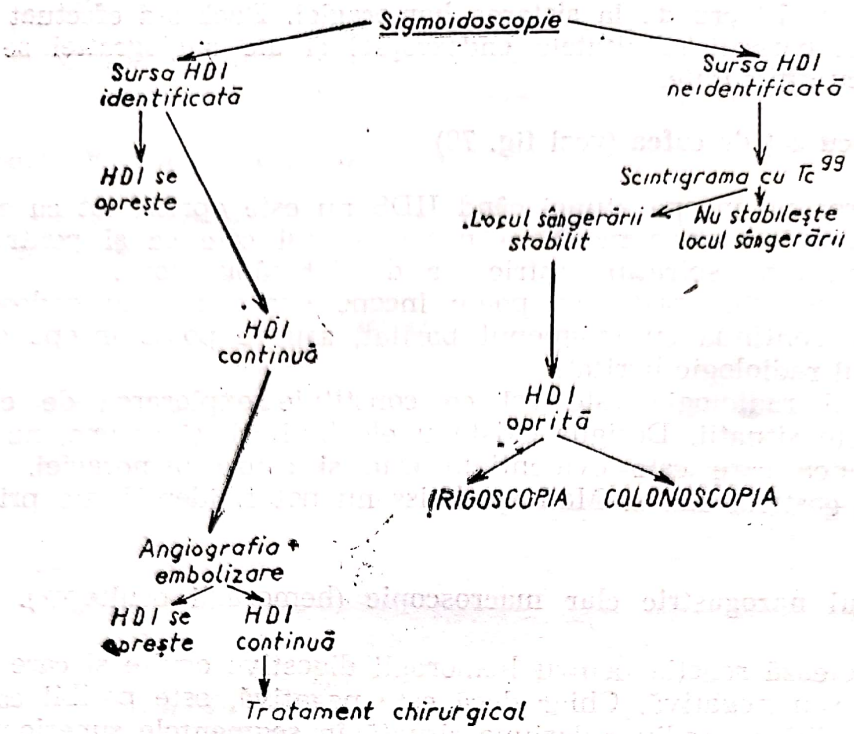


Fig. 72. Explorarea rectoragiilor.

Deoarece este posibil totuși ca o HDS, când tranzitul este foarte rapid, să se exprime cu sânge roșu, în toate cazurile se va introduce un tub nazogastric și se va cerceta aspiratul gastric atât macroscopic, cât și prin testul hemoragiilor digestive oculte. Dacă acesta este negativ, toată explorarea se va axa pe tubul digestiv inferior (în cazul în care este pozitiv, posibil avem de-a face cu o HDS cu tranzit foarte rapid).

Sigmoidoscopia este o explorare obligatorie în orice situație, când pacientul elimină sânge roșu prin scaun. Dacă leziunea hemoragică se situează în primii 25 cm, sigmoidoscopia o va evidenția, iar dacă hemoragia are sediu mai înalt, se va vizualiza.

Colonoscopia este foarte utilă ca metodă diagnostică numai atunci când hemoragia nu este foarte mare. Altfel, sângele inundă aparatele și nu se poate efectua o examinare corectă.

Scintigrafia este foarte utilă atunci când ritmul sângerării este lent și nu poate fi detectat prin angiografie, sau când sângerarea este intermitentă. ^{99}Tc persistă 24 h în sânge astfel încât, dacă bolnavul sângerează în primele 24 h de la examinare, aceasta va fi bine evidențiată.

Tratamentul chirurgical ca prim gest este rezervat cazurilor cu hemoragie foarte severă, situație în care se renunță la orice explorare. De obicei, chirurgia este rezervată pentru hemostază, atunci când embolizarea prin angiografie a eșuat. Chirurgia pentru leziuni neoplazice sau ulcerative ce sângerează se efectuează după explorări complete.

Irigografia se va efectua în absența unui diagnostic și atunci când HDI s-a oprit iar pacientul este stabil hemodinamic.

Este de reținut, ca și pentru examenul radiologic al segmentelor superioare ale tubului digestiv ce sângerează, că evidențierea unei leziuni nu înseamnă că aceasta este cauza sângerării.

Etiologia hemoragiilor digestive inferioare

Diverticuloza colonică. Diverticulii colonici unici sau multipli se formează prin hernierea mucoasei la nivelul musculaturii submucoasei. De obicei sângerează diverticulii situați la nivelul colonului drept.

Explorarea de elecție este sigmoidoscopia ce evidențiază și sediul sângerării.

Se pot efectua și angiografia, scintigrama cu ^{99}Tc care localizează cu succes sediul sângerării. Irigoscopia evidențiază corect diverticulii, dar nu și sediul sângerării.

Diverticulul Meckel este restul canalului omfalomezenteric ce se situează la 100 cm de valva ileocecală și conține, în jumătate din cazuri, mucoasă ileală. Pentru restul cazurilor, mucoasa diverticulului este ectopică (gastrică, pancreatică, duodenală). Această mucoasă se ulcerează și sângerează.

Diagnosticul se stabilește prin scintigramă și angiografie.

Angiodisplazia este o leziune ce cuprinde vase ectaziate și vene din submucoasă și se situează, de obicei, în cec sau colon ascendent.

Diagnosticul aparține angiografiei care va evidenția mai multe aspecte caracteristice :

— umplere venoasă precoce
— artere anormale ca structură
— opacifiere persistentă a vaselor

în regiunea cecului și a colonului ascendent.

Uneori, zona hemoragică se vede și la examinarea cu colonoscopul.

Ex. radiologic nu evidențiază nici un fel de modificări.

Tumorile intestinale și polipii. De cele mai multe ori, hemoragia digestivă din aceste leziuni este cronică și pacientul se prezintă hemodinamic stabil.

Diagnosticul se stabilește prin colonoscopie, sigmoidoscopie ce permite vizualizarea locului sângerării, cât și prelevarea biopsiei sau excizia endoscopică.

Scanned with OKEN Scanner

AFECȚIUNI PANCREATICE

Cunoștințele de fiziologie normală a pancreasului sunt utile pentru înțelegerea patologiei pancreatice.

Astfel, procesul de activare a enzimelor pancreatice în digestie cât și mecanismele ce protejează pancreasul de autodigestie sunt alterate în pancreatitele acute.

În unele forme ale pancreatitelor se consideră că factorii inhibitori naturali ai activării tripsinei sunt scăzuți intracanalicular și acest fapt predispune la recidive.

Rolul fiziologic al pancreasului în digestie este major, prin secreția sa exocrină enzimatică.

Procesul distructiv progresiv din pancreatitele cronice desființează acinii pancreatici în care sunt sintetizate enzimele și, astfel, se dezvoltă sindromul de maldigestie-malabsorbție ce interesează toate principiile nutritive.

FUNCȚIILE PANCREASULUI

Pancreasul este o glandă anexă a țesutului digestiv cu funcție exocrină, dar și endocrină. Pancreasul endocrin este reprezentat de celulele beta (secretă insulină), alfa (secretă glucagon), delta (secretă gastrină, somatostatină).

Pancreasul exocrin are o *structură lobulată* tubuloacinoasă. Este cea mai importantă glandă exocrină ce intervine prin secreția enzimatică în digestia proteinelor, lipidelor, glucidelor. Secreția de bicarbonat a pancreasului neutralizează secreția acidă a stomacului în lumenul duodenal.

Secreția pancreatică este de aprox. 1 500 ml/24 h dar poate crește prin stimulare până la 4 000 ml/24 h.

Sucul pancreatic conține :

— Electroliți :
  — cationi : Na, K, Ca într-o compoziție constantă ;
  — anioni : HCO_3^- 140 mEq/l ;
— Enzime :
  — proteolitice (tripsina, chimotripsina, elastaza, carboxipeptidazele A și B) ;
  — amilaza ;
  — lipaza ;
— Apă ;
— Unele proteine proprii.

Scanned with OKEN Scanner

Acinii sunt sediul secreției ; în celula acinoasă enzimele se stochează în granulații ce le conțin în stare inactivă.

Colecistokinina va produce o migrare a acestor granule spre polul apical al celulei acinoase, unde acestea își deversează conținutul în lumenul acinului.

MECANISMELE SECREȚIEI PANCREATICE

Pentru secreția hidroelectrolitică, mecanismul și sediul nu sunt precizate. Există trei ipoteze :

a) *Ipoteza amestecului.* Sucul pancreatic are două componente cu două sedii de secreție :

— Acinoasă :
— conține enzime + cloruri ;
— are un debit fix ;
— Canaliculară :
— bogată în bicarbonați ;
— debitul este influențat de secretină.

b) *Ipoteza schimbului.* Sucul pancreatic secretat de acini conține enzime și bicarbonați. În canalicule se produce o îmbogățire în bicarbonați prin schimbul cu Cl.

c) *Ipoteza unicelulară.* Sucul pancreatic, cu toate componentele sale, este produs de celula acinoasă. Celulele centroacinoase mai secretă o cantitate suplimentară ce va antrena eliminarea enzimelor.

Secreția pancreatică enzimatică consumă zilnic 100 g proteine. De aceea, în malnutriția proteică, indiferent de cauzele ei, se va dezvolta o insuficiență pancreatică.

CONTROLUL SECREȚIEI PANCREATICE

Secreția pancreatică este controlată de **enterohormoni,** substanțe sintetizate de enterocite și eliberate în anumite momente ale digestiei.

Secretina (compusă din 27 aminoacizi) este sintetizată de mucoasa duodenală și eliberată cu răspuns la *p*H-ul acid și la prezența de aminoacizi alimentari în lumenul duodenal.

Secretina stimulează secreția H_2O și a bicarbonatului.

Colecistokinina (CCK) alcătuită din 33 aminoacizi este secretată de mucoasa duodenală și a intestinului. Stimulii sunt atât reflexele cu punct de plecare aceeași mucoasă, cât și lipidele alimentare.

CCK stimulează eliberarea enzimelor din granulele de zimogen.

Aceste două substanțe sunt sintetizate în celulele duodenale. De aceea, în afecțiuni ce evoluează cu leziuni ale mucoasei duodenale (ex. : sprue, duodenite parazitare) sinteza de secretină și CCK scade, ceea ce va implica o insuficiență pancreatică exocrină relativă. În rezecțiile gastrice, gastritele cronice anacide, gastrita anemiei Biermer, carența de HCl va fi urmată de scăderea eliberării de secretină și se dezvoltă o insuficiență secretorie pancreatică relativă cu maldigestie parțială.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele nervoase ce reglează secreția pancreasului exocrin (fig. 73) : nervul vag intervine direct dar mai ales indirect (prin eliberarea secretinei și a CCK) în reglarea secreției. De aceea, în vago-

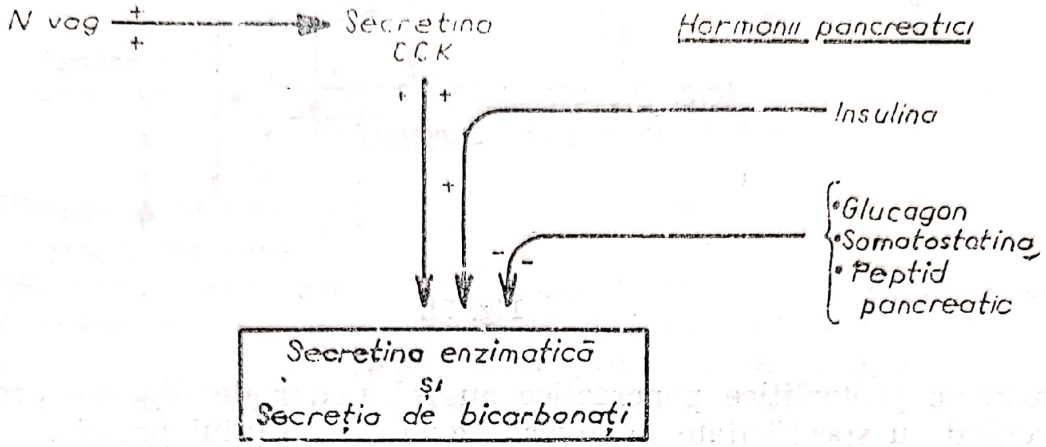


Fig. 73. Reglarea funcției exocrine a pancreasului.

tomiile tronculare ce interceptează și ramurile intestinale ale nervului vag, eliberarea acestor substanțe în mucoasa duodenală este extrem de redusă și se dezvoltă maldigestia.

Hormonii pancreatici endocrini exercită un control moderator asupra secreției exocrine. *Insulina* crește secreția exocrină activând astfel digestia, ameliorând absorbția și, prin acest efect, își potențează efectul anabolizant.

Glucagonul, somatostatina, peptidul pancreatic au un efect de inhibiție asupra secreției exocrine. În pancreatita acută glucagonul crește mult în ser, această secreție excesivă inhibă secreția enzimatică a pancreasului și constituie un veritabil mecanism ce se opune autoperpetuării bolii.

ENZIMELE PANCREATICE PROTEOLITICE

Sunt secretate sub formă inactivă, stocate și apoi eliberate în lumenul duodenal unde se activează. Activarea are loc în etape și în fapt este vorba de o autoactivare, deoarece tripsina provenită din transformarea tripsinogenului sub acțiunea enterokinazei duodenale (la rândul ei activată de acizii biliari) va activa toate proenzimele „în cascadă", astfel după cum arată figura 74.

Cunoașterea acestor secvențe intermediare explică și unele situații particulare ce evoluează cu maldigestie, malabsorbție :

— carența de acizi biliari în lumenul duodenal (atrofia congenitală a căilor biliare a nou-născuților, colangite, ciroze biliare primitive la adulți) ;

— deficiențe enzimatice congenitale de enterokinază sau tripsinogen ce nu se pot corecta. Aceste cazuri necesită o substituție nutritivă permanentă cu aminoacizi hidrolizați care se absorb fără a mai necesita intervenția digestiei pancreatice.

Scanned with OKEN Scanner

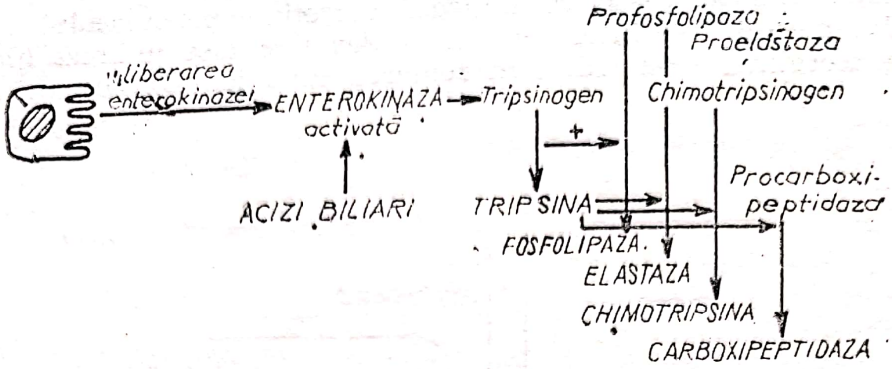


Fig. 74.

Enzimele proteolitice pancreatice au rol major de digestie proteică, intervenind cu specificitate în diverse zone ale lanțului proteic, pe care îl scindează în aminoacizi (fig. 75).

Sintetizând acțiunea enzimelor proteolitice, constatăm că endopeptidazele, adică tripsina, chimotripsina și elastaza scindează lanțul polipeptidic în zone specifice, eliberând aminoacizii bazici, nonpolari și aromatici.

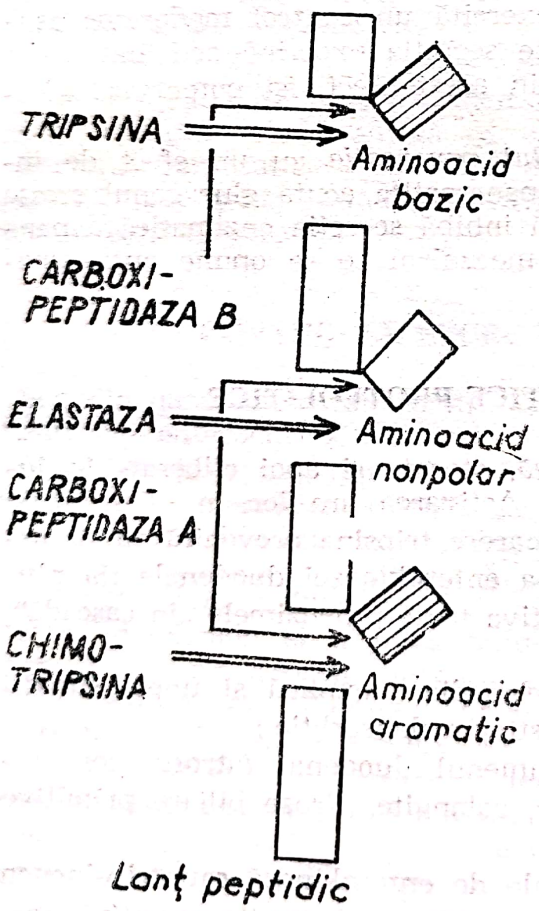


Fig. 75.

Exopeptidazele (carboxipeptidazele A și B) îndepărtează acești aminoacizi, generând astfel atât aminoacizi liberi, cât și polipeptide de diverse dimensiuni, ce vor fi absorbiți.

Absența sau scăderea enzimelor proteolitice pancreatice produce sindromul de maldigestie și malabsorbție și o creștere a eliminării de azot proteic în materiile fecale (2 g/zi).

Lipaza pancreatică. Lipidele ingerate și emulsionate în lumenul duodenului sub acțiunea sărurilor biliare sunt disociate de lipaza pancreatică în glicerol și acizi grași liberi, forme ce se absorb. Insuficiența pancreatică afectează mai ales absorbția lipidelor, deși inițial lipazele intestinale pot suplini deficitul de digestie. Steatoreea (pierderi de grăsimi fecale > 7 g/24 h din cantitatea ingerată) este cel mai precoce semn de afectare pancreatică.

Amilaza pancreatică scindează amidonul în mono- și dizaharide resorbabile. Deoarece amilaza este secretată în cantitate mare și este o enzimă foarte potentă (10 % din cantitatea secretată poate hidroliza

tot amidonul ingerat), digestia amidonului va fi tardiv afectată în afecțiunile ce evoluează cu insuficiența pancreatică.

S-a constatat de altfel că pancreasul are o mare rezervă morfofuncțională și tulburările de absorbție-digestie apar atunci când 80—90 % din masa funcțională activă este lezată ireversibil.

PANCREATITA ACUTĂ

Definiție

Pancreatita acută este o inflamație de tip special deoarece se datorează autodigestiei glandei, realizată de propria secreție enzimatică ce trece în interstițiul pancreatic unde difuzează, interesând întregul pancreas, cu posibilitatea de a depăși capsula glandei.

FIZIOPATOLOGIE

Leziunea inițială este provocată de factori etiologici multipli și foarte variați, ce acționează fie la nivelul epiteliului canicular, fie al epiteliului acinilor glandulari sau la nivelul țesutului interstițial al glandei. Indiferent de sediul inițial al leziunii, ulterior se produce o deversare a conținutului secreției enzimatice acinoase în interstițiul pancreatic.

Sucul pancreatic, foarte bogat în enzime, produce un marcat edem cu important infiltrat inflamator leucolimfocitar (aspect de pancreatită acută edematoasă). Când cantitatea de enzime activate este mare apar și leziunile de necroză celulară și, asociate, leziuni ale peretelui vaselor cu hemoragii (aspect de pancreatită acută hemoragică).

Sunt de reținut unele particularități în evoluția pancreatitei acute.

Leziunile extrapancreatice apar prin mecanisme multiple :

1. Efracția vaselor sanguine și limfatice intrapancreatic permite absorbția enzimelor în torentul circulator cu apariția de leziuni similare cu cele din pancreas în diverse țesuturi la distanță.

Astfel, prin difuziune limfatică, enzimele ajung în fundul de sac Douglas, pericard, în spații retroperitoneale. În spațiul retroperitoneal se produce inflamația suprarenalelor cu creșterea inițială a catecolaminelor în ser și a cortizolului plasmatic, ulterior liza suprarenalelor cu colaps circulator.

Absorbția sanguină este responsabilă și de leziunile din SNC (creier, meninge).

2. Pe de altă parte, când revărsatul enzimatic din acinii necrozați ajunge la capsula pancreatică, aceasta este distrusă și, prin soluțiile de continuitate create, sucul pancreatic poate difuza în spațiile lacunare ale hiatusurilor diafragmului (în pulmon, în mediastin, pericard) sau de-a lungul mezourilor viscerelor (mezocolon transvers), producând colită segmentară hemoragică, sau direct în marea cavitate a peritoneului (peritonită hemoragică).

3. Penetrația enzimelor în torentul sanguin prin vasele intrapancreatice lezate poate induce o coagulare difuză intravasculară cu leziuni tisulare secundare la distanță.

Scanned with OKEN Scanner

4. Activarea sistemului seric kalicreină-bradikinină prin enzime produce o marcată vasodilatație cu plasmexodie și colaps. Așa se explică un oarecare asincronism între gradul de afectare al pancreasului și prezența leziunilor la distanță. Se impune în practică o conduită circumspectă care să aibă în vedere posibilitatea dezvoltării leziunilor la distanță, chiar atunci când leziunile pancreatice nu par foarte agresive și nu sunt extinse.

Apariția pancreatitei acute presupune o *activare intrapancreatică* a enzimelor pancreatice și a altor substanțe. Această activare se datorează în principal tripsinei, dar intervin și bila (ce conține lecitina) și acizii biliari, cât și sucul duodenal ce vehiculează enterokinază.

În mod normal, aceste enzime pancreatice sunt inactive și există substanțe inhibitorii naturale care blochează procesul de autodigestie.

Astfel, enzimele sunt secretate, apoi stocate în vezicule intracitoplasmatice în stare inactivă și se vor activa numai la un anumit *p*H și o anumită concentrație a calciului.

Pe de altă parte, se secretă intrapancreatic o substanță inhibitoare specifică PTI („pancreatic trypsin inhibitor") care blochează tripsina ce există în cantități mici sub formă activă. Absența (sau deficitul) PTI poate fi una din cauzele pancreatitelor recidivante.

Alte reacții frenatoare ale secreției exocrine pancreatice sunt amplificarea secreției de glucagon și substanță PP (peptid pancreatic). Când mecanismele frenatoare inhibitorii sunt depășite, activarea intrapancreatică a enzimelor este urmată de *autodigestia* pancreasului.

Este de reținut faptul că tripsina nu intervine direct în producerea leziunilor din pancreatita acută. Tripsina produce atât activarea unor substanțe circulante vasoactive și cu rol în coagulare (kalicreina, bradikinina), cât și activarea altor enzime proteolitice pancreatice ce generează necroza vasculară (proelastaza) și necroza celulară de coagulare (fosfolipaza A și B). În patogenia pancreatitei acute intervine și lipaza pancreatică (activată de acizii biliari) ce produce necroza țesutului adipos, adică citosteatonecroza, uneori însoțită de precipitarea ionilor de calciu.

Lizolecitina provine din lecitina din bilă, transformată prin acțiunea fosfolipazei A și B.

Lizolecitina este cea mai agresivă substanță care produce necrozele celulare de coagulare. Necroza celulelor acinoase conținătoare ale enzimelor pancreatice (deci necroza rezervorului enzimatic), cu eliberarea acestor enzime induce, în cascadă, alte procese necrotice. Astfel se explică de ce, chiar după îndepărtarea factorilor declanșatori, procesul inflamator necroticohemoragic poate să se autoperpetueze (fig. 76).

ASPECTE HISTOLOGICE

Pancreatita edematoasă: edem interstițial; infiltrat leucocitar și limfocitar; fără citosteatonecroze; ductulele pancreatice și acinii integri; după episodul acut dispare orice fel de modificare histologică.

Pancreatita hemoragică: necroză de coagulare; necroza vaselor pancreatice, răspuns inflamator marcat; citosteatonecroză intra- și extra-

Scanned with OKEN Scanner

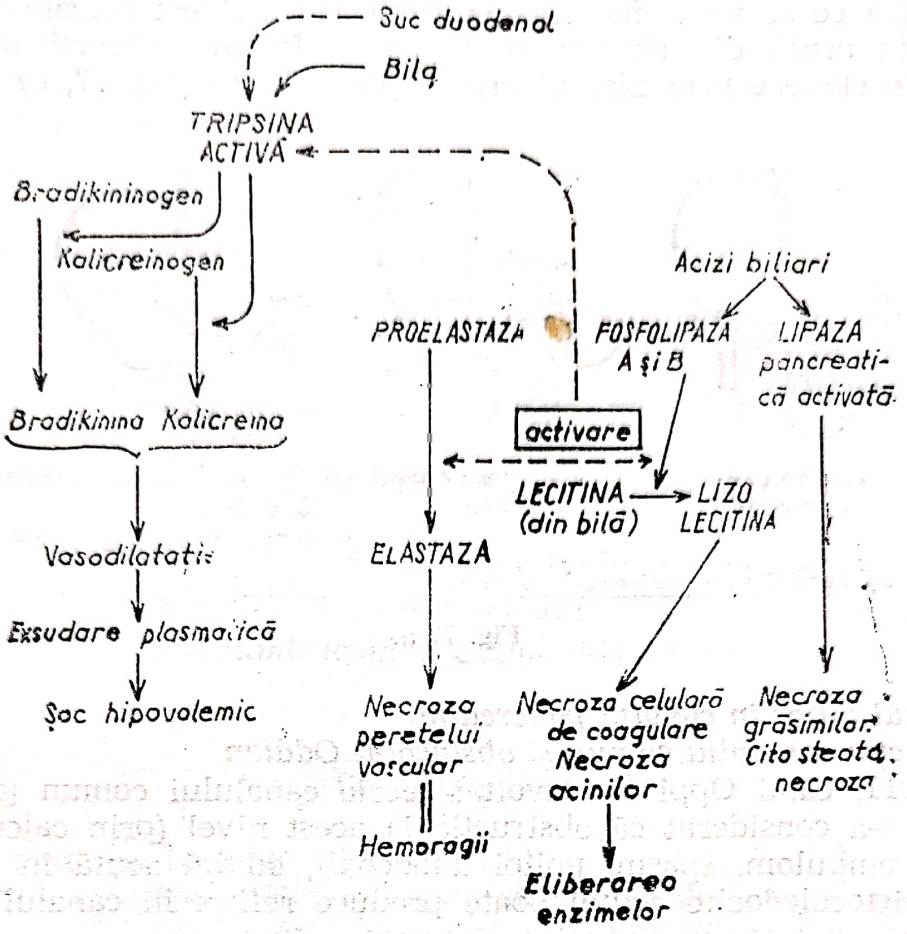


Fig. 76.

pancreatic ; distrucția ductelor și a acinilor pancreatici ; după episodul acut, se dezvoltă fibroză și sunt vizibile distrucțiile acinilor și ductelor pancreatice.

FACTORI ETIOPATOGENICI

AFECȚIUNI DUODENALE BILIOPANCREATICE

Constituie cele mai frecvente cauze ale pancreatitelor acute. Acești factori acționează prin reflux duodenal sau biliar intracanalicular. Se asociază obstacole și hipersecreția pancreatică exocrină.

Refluxul duodenal. Se produce în căile pancreatice când presiunea intraduodenală crește.

Sucul duodenal poate reflua în Wirsung și, prin enterokinaza conținută, va activa tripsina intracanaliculară. Sucul duodenal conține și acizi biliari.

Acizii biliari activează atât fosfolipazele A și B cât și lipaza, substanțe responsabile de leziunile necrotice din pancreatita acută. Bila con-

Scanned with OKEN Scanner

ține lecitina ce se va transforma în lizolecitină. Acest mecanism explică pancreatita acută din sindromul de ansă aferentă, diverticulii duodenali, unele stenoze prin nișe ulceroase postbulbare (fig. 77, *a*).

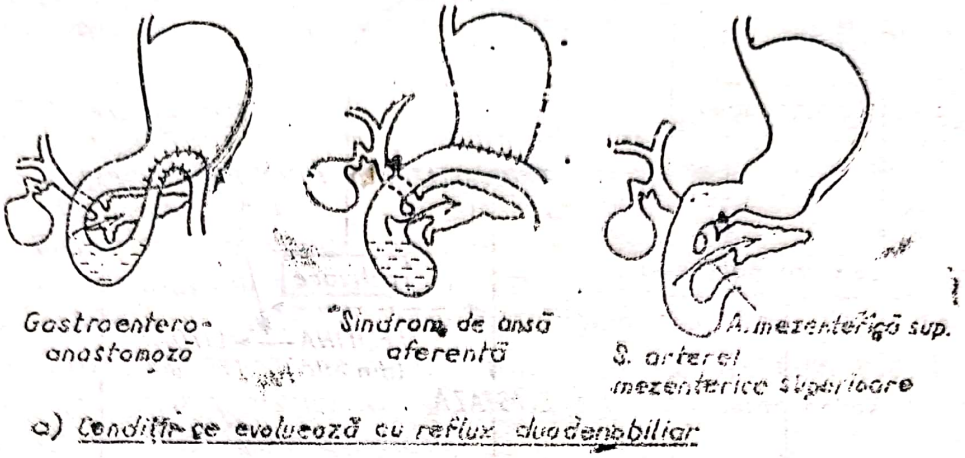


Fig. 77 a.

Refluxul biliar în canalul pancreatic

Obstrucția canalului comun și obstacolul Oddian

Din 1911, când Oppi a dezvoltat teoria canalului comun (coledoc și Wirsung), s-a considerat că obstrucția la acest nivel (prin calcul, oddită scleroasă, ampulom, spasm, polipi duodenali, oddită acută în contextul unei colecistocoledocite acute) poate produce reflux în canalul Wirsung (fig. 77, *b*).

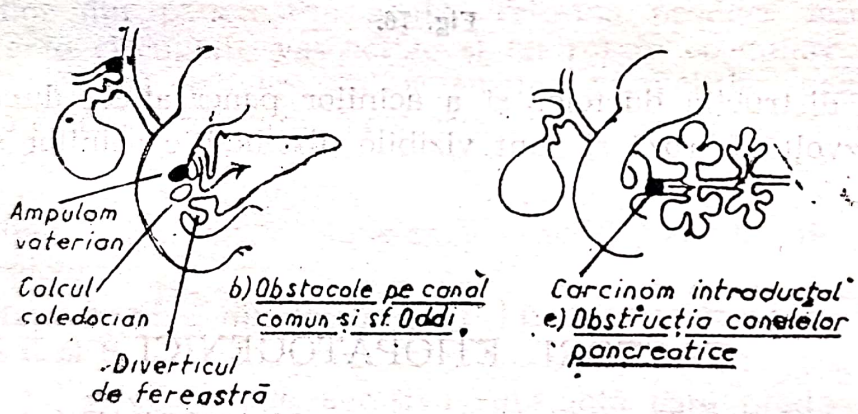


Fig. 77 (b și c).

Ulterior s-a demonstrat însă că refluxul biliar în Wirsung, chiar în condițiile unui canal comun (variantă anatomică rară de altfel), nu se poate produce deoarece presiunea de secreție a bilei este mult prea joasă. Experimental Elliot, adăugând un obstacol mecanic oddian, constată două etape :

1. Sucul pancreatic refluează în colecist generând o colecistită acută chimică.

2. Când presiunea biliară crește, bila și sucul pancreatic vor reflua în canalul Wirsung producând pancreatita acută.

Obstrucția parțială a canalului Wirsung

Obstrucția parțială a canalului Wirsung prin carcinom dezvoltat intraductal poate fi cauza unor pancreatite acute recurente (fig. 77, c).

Scanned with OKEN Scanner

ALCOOLUL

Acționează prin mai multe mecanisme în pancreatitele acute :

— induce reflux duodenal ;

— crește presiunea intraduodenală și intraductulară ;

— crește tonusul sfincterului Oddi ;

— crește trigliceridele plasmatice (posibil demască o deficiență genetică enzimatică).

INFECȚIILE CU TROPISM PANCREATIC

— Virusuri : hepatitic ; Echo 6, 11, 22, 30 ; Coxsackie B_2, B_3, B_5 ; parotidita epidemică ;

— Bacterii : TBC miliară, Salmonella typhi, streptococi gr. O ;

— Micelii : *Candida albicans*, actinomicoze ;

— Paraziți : *Ascaris lumbricoides, Clonorchis sinensis.*

FACTORI VASCULARI

Aceștia sunt : periarterită nodoasă, HTA malignă (leziuni de vasculită), hipercalcemie, eclampsie. Hiperparatiroidismul produce vasculită calcifiantă și activează tripsina prin creșterea calciului intrapancreatic.

FACTORI METABOLICI

— Fier seric ↑ (hemosideroze, hemocromatoze) ;

— Calciu seric ↑ (inclusiv hiperparatiroidism) ;

— Hiperlipemiile cu trigliceride alimentare ↑ .

Lipaza pancreatică convertește trigliceridele intrapancreatice în acizi grași liberi toxici ce produc inflamație.

Hiperlipemiile tip I (chilomicroni ↑), tip IV (VLDLT ↑), tip V (chilomicroni ↑ +VLDL ↑) se asociază cu pancreatitele acute. Trigliceridele pot genera pancreatita acută sau numai criza abdominală hiperlipemică, manifestă clinic cu dureri, febră, hipertonie abdominală, iar biologic cu creșterea V.S.H., leucocitoză, ser lactescent. Amilazele serice sunt normale.

Deficiența genetică de apolipoproteine. Acestea sunt substanțe ce activează lipoproteinlipaza ce va scinda trigliceridele alimentare ; absența genetică este responsabilă de hipertrigliceridemia postprandială cu atacuri de pancreatită acută, unicul tratament fiind reducerea trigliceridelor alimentare.

Estrogenii cresc trigliceridele prin acțiunea lor asupra sintezei VLDL hepatice. Deoarece această creștere persistă și după sistarea tratamentului cu estroprogestative, se presupune a fi asociată și o cauză genetică.

Scanned with OKEN Scanner

FACTORII NERVOȘI

— N. simpatic ⟶ ischemie vasoconstrictoare ;
— N. vag ⟶ hipersecreție a acinilor.

Factorii nervoși intervin prin iritații locale reflexe în afecțiunile coledocului și papilei, sau prin iritații la distanță (ex. pancreatita acută din traumatisme craniene).

PANCREATITE ACUTE POSTTRAUMATICE

Pot apărea după papilosfincterotomie, pancreatocolangiografie retrogradă, chirurgie gastroduodenală, ulcer duodenal sau gastric cu penetrație pancreatică.

PANCREATITE MEDICAMENTOASE

Deosebim trei categorii :

a) *Medicație ce produce pancreatita acută* (azotiopirina, estrogenii, furosemid, sulfamide, diuretice tiazidice).

b) *Medicație, probabil cu rol nociv,* în pancreatita acută (clortalidon, corticoizi, acid etacrinic, hipercalcemie, l-asparaginază, procaina).

c) *Medicație potențial nocivă* asupra pancreasului (acetaminofen, colestiramină, diazoxid, izoniazida, mercaptopurina, opiacee, rifampicina).

În dezvoltarea pancreatitei acute se consemnează trei etape :

Etapa I. Acțiunea factorilor etiologici extra- sau intracanalicular produce prin diverse mecanisme leziuni ale epiteliului canaliculelor și ale acinilor.

Etapa a II-a. Sucul pancreatic, prin breșa creată, va penetra în interstițiul pancreatic.

Etapa a III-a. Sucul conține enzime ce au acțiuni distructive asupra vaselor și acinilor ce își vor deversa conținutul, astfel încât pancreatita acută se poate perpetua chiar după ce factorii etiologici au fost eliminați.

Mecanismele

Mecanismele prin care factorii etiologici produc leziuni ale epiteliilor, canalelor pancreatice + acini pancreatici sunt multiple și se pot schematiza astfel :

— *Indirecte :*

1) Ischemie ⟶ necroze canaliculare și acinare :
— vasculite ;
— hiperparatiroidism ;
— hipertrigliceridemie ;

2) Obstacol ⟶ creșterea presiunii intracanalare ⟶ efracții ale canalelor și acinilor.

Obstacole :
— canal comun + sf. Oddi :
— diverticul de fereastră ;
— calcul coledocian ;

Scanned with OKEN Scanner

— ampulom Vaterian ;
— polipi duodenali ;
— canale colaterale — leziuni interstiţiale (hemocromatoze) ;
— canalul Wirsung — carcinom ductal.

Directe :

1) Leziuni ale epiteliului canalicular.

Refluxul duodenobiliar în Wirsung :

— s. de ansă aferentă ;
— s. arterei mezenterice superioare ;
— gastroenteroanastomoza ;

2) Necroza acinilor pancreatici :
— virusuri, medicaţie, bacterii ;
— ulcere penetrante.

Sintetizând mecanismele, constatăm că unii factori acţionează extracanalicular (fig. 78), iar alţii din interiorul lumenului (intracanalicular).

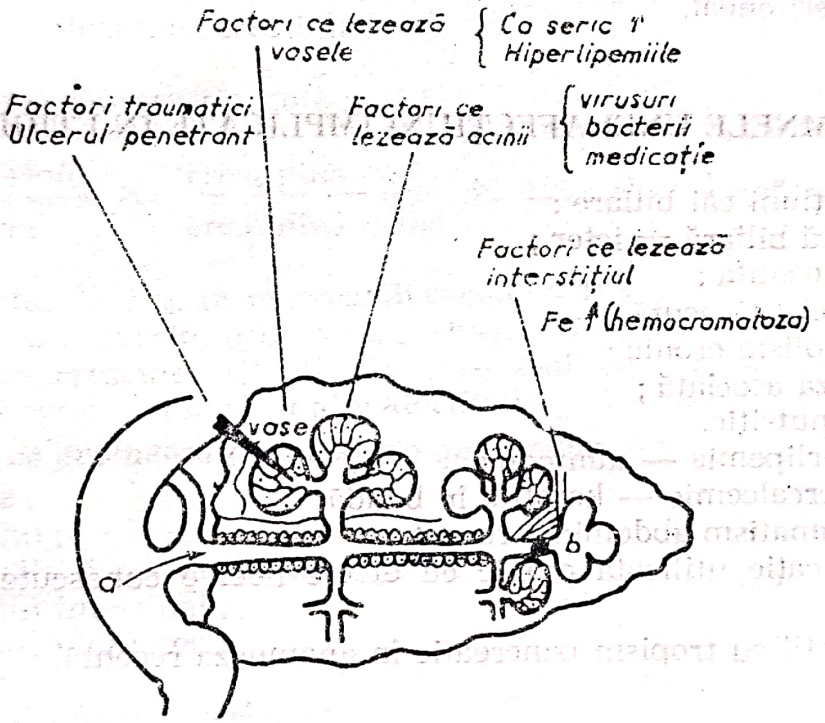


Fig. 78.

Factori ce lezează epiteliul canaliculelor *din interiorul lumenului* (intracanaliculari) :
— reflux duodenobiliar ;
— obstacol ce creează presiune.

Sunt situaţii etiologice în care mecanismele se combină. Astfel, când obstacolul este situat pe canalul comun sau la nivelul sfincterului Oddi se poate produce şi un reflux biliar în Wirsung.

De altfel, în prezenţa oricărui obstacol, indiferent unde este situat, pancreatita se dezvoltă numai când se adaugă şi hipersecreţia acinilor.

Acest din urmă factor face să crească mult presiunea intracanaliculară. În consecinţă se destind lumenele acinilor şi astfel apar efracţii ale acinilor.

Scanned with OKEN Scanner

Durerea :
— prin distensia capsulei ;
— epigastrică, cvasicontinuă sau colicativă, foarte violentă, obligând la poziții antalgice (flexie genupectorală, compresia epigastrului cu femurul) ;
— tabloul unui abdomen acut dar fără apărare peritoneală.
Sindrom subocluziv :
— pareză gastrică, grețuri, vărsături ce nu calmează durerea ;
— meteorism prin ileus dinamic intestinal.
Sindrom febril — dacă apare și necroza pancreatică.
+/—Stare de șoc :
— clinic, colaps cald și cu hiperemie ;
— cu vasoplegie (tardiv), dar cu hipovolemie inițial, prin sindrom de deshidratare și sindrom de sechestrarea lichidelor în intestin și spațiul retroperitoneal.

SEMNELE UNEI AFECȚIUNI IMPLICATE ÎN ETIOLOGIE

a) Afecțiuni căi biliare :
— colică biliară ± icter ;
— angiocolită ;
— colecistită acută.
b) Alcoolism cronic :
— ciroză asociată ;
— malnutriție.
c) Hiperlipemie — xantoame.
d) Hipercalcemie — keratită în bandă.
e) Traumatism abdominal recent.
f) Medicație utilizată cronic cu efecte nocive cunoscute asupra pancreasului.
g) Infecții cu tropism pancreatic în anamneza recentă.

SIMPTOME CE SUGEREAZĂ DEPĂȘIREA CAPSULEI

— Periombilical sau intravertebral flanc stâng la 5—7 zile după debut, semn Cullen și semn Grey-Turner (zone necrotico-hemoragice).
— Mezoul colon transvers (colită și ileus hemoragic).
— Rădăcina mezenterului ⟶ enterită hemoragică și ileus.
— Cavitatea toracelui prin hiatusurile diafragmei ⟶ pleurezie și pericardită.
— Retroperitoneal — suprarenale inflamate ⟶ sindrom de hipersimpaticotomie ; ulterior, când apare liza suprarenalelor se produce colapsul prin insuficiență acută suprarenaliană.
— Insuficiență renală acută 50 %.

Se adaugă simptome generate de trecerea în vasele sanguine și limfatice a enzimelor activate = sindromul de toxemie enzimatică cu stare de șoc cu tendință de vasodilatație și deshidratare (deci șoc hipovolemic

și vasoplegic) plus leziuni identice morfologic cu cele pancreatice, în viscere și țesuturi : hemoragii și citosteatonecroze perivasculare (encefalopatia pancreatică).

Aceste simptome pot apărea precoce chiar fără ca procesul să fie foarte extins extrapancreatic, în momentul în care se produc primele necroze hemoragice vasculare ce permit absorbția enzimelor.

LABORATOR

Sindromul enzimatic

Amilazemia ↑ precoce dar scade în 3—5 zile.

Amilazuria ↑ tardiv dar persistă.

Izoamilazele înregistrează creșterea tipului *P* în pancreatita acută și tipului *S* în boli ale glandelor salivare.

Raportul $\frac{\text{clearance amilază}}{\text{clearance creatinină}}$ este mult mai specific pentru diagnosticul de pancreatită acută :

$$\frac{\text{amilaza urină}}{\text{amilaza ser}} \times \frac{\text{creatinina ser}}{\text{creatinina urină}} \times 100 \; ; \; N = 1—4\%.$$

În P.A. raportul $> 4\%$, în macroamilazemie $< 1\%$.

Raportul este foarte util pentru diagnosticul de pancreatită acută cu trigliceride crescute, situație în care amilazele cresc foarte puțin.

Amilazele serice cresc și în alte afecțiuni.

Afecțiuni ce evoluează cu creșterea amilazelor

Intestinale :
— b. Crohn ;
— obstrucția și perforația intestinală ;
— infarctul intestinal ;
— infarctul mezenteric.

Genitale :
— chiste și tumori ovariene ;
— sarcină ectopică ruptă ;
— salpingita acută și cronică.

Salivare :
— oreion ;
— sialadenita acută și cronică, parotidite ;
— calculi salivari ;
— tumori ale glandelor salivare.

Tumori secretande de amilază :
— pulmon ;
— ovar ;
— colon ;
— pancreas.

Boli pancreatice (altele) :
— abcese pancreatice ;
— ascita pancreatică ;

Scanned with OKEN Scanner

— carcinomul pancreatic.
Insuficiența renală cronică și acută
Boli ale prostatei
Macroamilazemia

Uneori macroamilazemia se asociază cu pancreatita și, de aceea, este important să se calculeze și raportul clearance amilază / clearance creatinină.

Amilaza este legată de o proteină (globulină) cu care va forma un complex cu greutate moleculară mare ce nu poate fi filtrat de rinichi.

Lipaza este frecvent crescută. În alte afecțiuni (ca : litiaza coledociană, colecistita acută, infarctul intestinal, perforația intestinală, ulcerul duodenal) lipaza crește de asemenea. În aceste afecțiuni deseori se asociază și o pancreatită acută.

Se va cerceta în paralel și amilaza serică. Dacă lipaza este scăzută iar amilaza crescută, sunt alte cauze de hiperamilazemie (afecțiuni ale glandelor salivare, tumori, macroamilazemie). Dacă amândouă enzimele sunt crescute în ser, probabil este vorba de o pancreatită acută.

Sindromul inflamator

VSH crescută, fibrinogen crescut, leucocitoză, discret icter colestatic (edem cap pancreatic).

Hiperglicemia

Creșterea glicemiei se datorează atât scăderii eliberării insulinei, cât și creșterii glucogonului și a debitului sanguin al glucocorticoizilor suprarenalieni și catecolaminelor.

Procesul de citosteatonecroză

Calciul seric scade în 25% din cazuri.

Sindroame ce sugerează etiologia

Icter mecanic, angiocolită, fier seric crescut, trigliceride crescute, calciu seric crescut.

Sindroame ce anunță complicații

Insuficiență renală (uree, creatinină, rezerva alcalină) și hemoragii (Hb, HT).

COMPLICAȚIILE PANCREATITEI ACUTE

Precoce :

La nivelul tubului digestiv pot apărea :
— hemoragii digestive superioare prin necroza ce secționează vasele ;
— obstrucții ale coledocului cu icter, datorită edemului cefalic ;
— necroză a mezenterului și retroperitoneală.

Complicațiile cardiovasculare sunt șocul hipovolemic și pericardita, iar cele pulmonare includ atelectazia, pleurezia stângă, embolii pulmonare, pulmonul de șoc.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficiența renală acută este indusă de o substanță circulantă vasopresoare ce scade filtratul glomerular și fluxul renal.

Coagularea difuză intravasculară poate produce leziuni severe, difuze la distanță.

Tardiv apar pseudochistele pancreatice (7—10 zile), abcesele pancreatice (2—4 săptămâni), ascita pancreatică, tromboza venei splenice cu sindrom de hipertensiune portală, stricturi colonice și fistule (fig. 79).

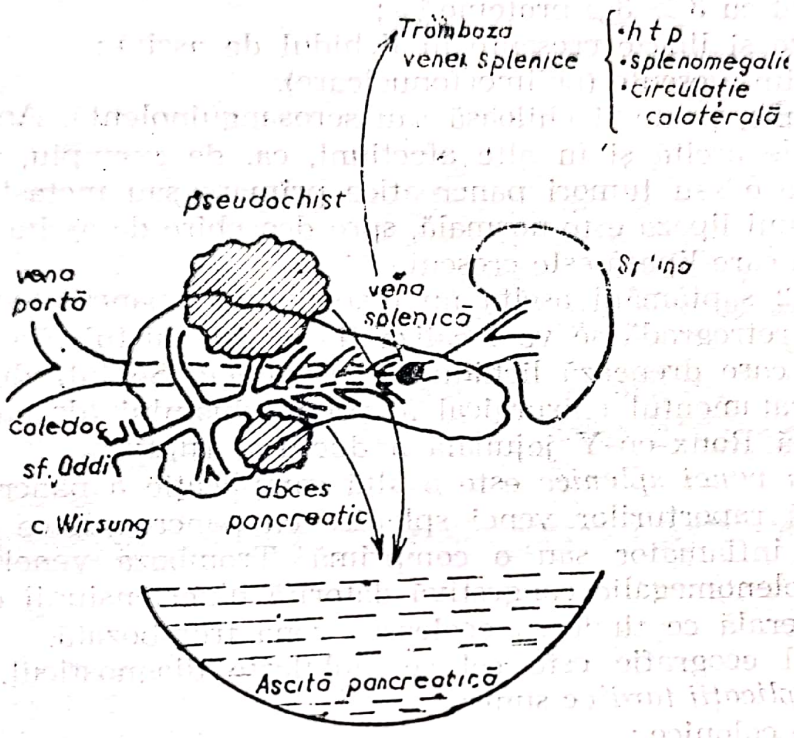


Fig. 79. Complicațiile tardive ale pancreatitei acute.

Pseudochistele sunt niște cavități delimitate de țesut inflamat, nu au epiteliu și conțin țesut necrotic și suc pancreatic.

Se suspectează apariția pseudochistelor la 7—10 zile de la episodul de pancreatită acută, când nu se observă o ameliorare clinică, reapar febra iar biologic leucocitoză și creșterea amilazelor.

Majoritatea pseudochistelor se resorb spontan în 4—6 săptămâni. Dacă nu s-au resorbit în acest interval, se va interveni chirurgical, efectuându-se drenaj intern.

Când apar complicații ale pseudochistelor (infecția bacteriană, ruptura în peritoneu, hemoragia intrachistică sau prin erodarea unui vas sanguin sau viscer adiacent), se va interveni de urgență.

Abcesele pancreatice sunt alcătuite din țesut pancreatic necrozat și infectat. Uneori rezultă din pseudochiste infectate dar cel mai adesea prin infectarea unui țesut glandular sever necrozat cu *Escherichia coli* ce provine din colonul transvers.

Clinic, după o ușoară ameliorare, apar durerea și vărsăturile, o masă abdominală palpabilă (50 % din cazuri) și stare febrilă. Se înregistrează o creștere a amilazelor și leucocitoză.

Diagnosticul se stabilește pe date clinice și ecografice (deși ecografia nu poate diferenția un abces de un pseudochist). Examenul radiologic

Scanned with OKEN Scanner

al abdomenului pune uneori în evidență o imagine hidroaerică, iar radiografia gastrointestinală evidențiază compresia pe organele învecinate. Uneori se pot vizualiza și fistule (abcesul se umple cu bariu).

Ascita pancreatică rezultă din difuzarea enzimelor în timpul unei pancreatite acute când s-a produs o necroză severă sau o ruptură de duct pancreatic sau pseudochist. Prin paracenteză se va putea diferenția ascita pancreatică de alte tipuri de ascită. Caracterele ascitei pancreatice sunt :

1) exsudat cu 3 > 3 g proteine % ;
2) amilaze și lipaze crescute în lichidul de ascită ;
3) leucocite crescute (polimorfonucleare).

Macroscopic, poate fi chiloasă sau serosanguinolentă. Amilazele cresc în lichidul de ascită și în alte afecțiuni, ca, de exemplu, în tumori ce secretă amilaze sau tumori pancreatice primare sau metastatice. Dar în aceste afecțiuni lipaza este normală, spre deosebire de ascita din pancreatita acută, în care lipaza este crescută.

Dacă în 2 săptămâni ascita nu dispare, prin pancreatocolangiografie endoscopică retrogradă se va localiza fie pseudochistul, fie canalul pancreatic prin care drenează lichidul în peritoneu. Se introduc antibiotice și se face tratamentul chirurgical al pseudochistului (drenaj intern, sau o anastomoză Roux-en-Y jejunală a ductului rupt).

Tromboza venei splenice este o altă complicație a pancreatitei acute. Se datorează raporturilor venei splenice cu pancreasul ce o înglobează în procesul inflamator sau o comprimă. Tromboza venei splenice va produce o splenomegalie congestivă datorită hipertensiunii create și circulație colaterală ce tinde să ocolească zona trombozată.

Examenul ecografic este cel ce stabilește diagnosticul.

Alte complicații tardive sunt :

— fistule colonice ;
— stricturi colonice și ale intestinului subțire.

EXPLORĂRI IMAGISTICE

EXAMENUL ECOGRAFIC

În parcreatitele acute aportul este substanțial atât în diagnosticul pozitiv cât și în evidențierea complicațiilor precoce și tardive.

Semne ecografice comune în pancreatitele acute sunt :

— mărirea dimensiunilor pancreasului ;
— pancreasul devine mai hipoecogen (edemul și inflamația) ;
— se pot evidenția zonele de necroză prin sfacelare — ele pot apărea cu conținut hipoecogen față de restul parenchimului cu contur foarte neregulat.

Diagnosticul complicațiilor pancreatitei acute.

Se vizualizează :

— pseudochistele ;
— abcesele pancreatice ;
— ascita pancreatică ;
— tromboza venei splenice ;
— lichidul pericardic.

Prin examen ecografic deseori se pot evidenția și afecțiunile ce au produs pancreatita acută. Astfel, ecografia diagnostichează :

Scanned with OKEN Scanner

— litiaza colecistică ;
— obstrucția coledociană cu dilatarea căii biliare principale (CBP) ;
— colecistita acută litiazică și nelitiazică.

EXAMENUL TOMOCOMPUTERIZAT

Examinarea tomocomputerizată are avantajul de a vizualiza mai bine pancreasul ce este deseori mascat de ansele intestinale dilatate (ileusul dinamic) și deci dificil de examinat ecografic.

În plus, prin examenul tomocomputerizat se pot evidenția zonele pe unde, după distrugerea capsulei pancreatice, fuzează țesutul necrozat și revărsatul enzimatic (hiatusuri diafragmatice, rădăcina mezenterului, mezourile colonice).

Examenul tomocomputerizat evidențiază și comunicările abceselor sau ale pseudochistelor cu sistemul canalicular pancreatic, cu organe cavitare învecinate, sau migrarea exsudatului în proximitatea unor vase sanguine. Astfel, această examinare furnizează date privind prognosticul, iar chirurgului date de topografie foarte utile în vederea unei eventuale intervenții.

Examenul tomocomputerizat evidențiază în măsură egală cu examenul ecografic asocierile etiologice ce au produs pancreatita acută.

DIAGNOSTICUL PANCREATITEI ACUTE

I. *Date clinice*

- Durerea epigastrică ⟶ Abdomen acut ;
- S. subocluziv (ileus dinamic) ;
- ⟶ Stare de șoc ;
- Sindrom febril ;
- ⟶ + Date proprii factorilor etiologici ; — litiază colecistică ; — ulcer duodenal.

II. *Date de laborator*

- ⟶ S. enzimatic. Amilazemie, Amilazurie ;
- S. inflamator, Leucocitoză, V.S.H. ;
- S. inflamației cefalice — icter colestatic moderat ;
- ⟶ S. distrucției celulelor β — glicemie ↑ ;
- S. complicațiilor
  - — insuficiență renală acută : uree ↑ ; creatinină ↑
  - — coagulare difuză intravascular : nr. trombocite ↘ ; fibrinogen ↗ ; factor coagulare cx. protrombinic ↗
- ⟶ S. factorilor etiologici
  - Anomalii metabolice { Lipide, trigliceride ; Fier seric ↑ ; Ca. seric ↑ ;
  - Sindrom icter colestatic (litiază coledociană).

Scanned with OKEN Scanner

III. *Date radiologice.* R-grafia abdominală pe gol :
— ileus dinamic ;
— aer în peritoneu (ulcer perforat).
IV. *Ex. ecografic.*
V. *Ex. tomocomputerizat.*

PANCREATITE CRONICE (P.C.)

Pancreatitele cronice sunt afecțiuni plurietiologice, histologic caracterizate prin distrugerea progresivă a acinilor glandei, a țesutului interstițial și a canaliculelor excretoare responsabile de sindromul de insuficiență pancreatică ireversibilă.

Manifestările clinice ale pancreatitelor cronice sunt polimorfe, cel puțin la debutul afecțiunii.

Sugestia de diagnostic este evidentă mai ales în perioadele de reactivare, când clinica este similară cu cea din pancreatitele acute, dar de intensitate mai mică. Acest fapt este explicabil deoarece reactivările sunt expresia unor episoade de digestie triptică, similar cu ceea ce se întâmplă în pancreatite acută. Ceea ce caracterizează pancreatitele cronice este sindromul de maldigestie cu marcată steatoree, uneori veritabilă cașexie.

Există o multitudine de teste ce explorează maldigestia din pancreatitele cronice, unele consemnând consecințele carențelor enzimatice, altele ce evidențiază chiar deficitul enzimelor, în stare bazată sau după stimulare. Aceste teste au un aport substanțial în diagnosticul sindromului de insuficiență pancreatică.

Explorările imagistice (ecografia, examinarea tomocomputerizată, pancreatografia retrogradă) prin bogăția datelor, privind morfologia pancreatică și evidențierea factorilor etiologici ai pancreatitelor cronice au înlocuit, în bună măsură, explorările funcționale în algoritmul diagnostic. Din păcate, cu excepția ecografiei, alte examinări imagistice (de ex. tomografia computerizată) nu sunt accesibile în toate serviciile de boli interne. Unele explorări ale funcției pancreatice pot fi efectuate numai în servicii de gastroenterologie. Pancreatografia endoscopică retrogradă constituie o etapă valoroasă în diagnosticul pancreatitei cronice, dar presupune un serviciu de endoscopie utilat și un endoscopist antrenat.

ETIOPATOGENIE

1) Factori predispozanți genetic.
2) Alcoolul.
3) Cauze biliare.
4) Cauze metabolice :
— hiperparatiroidism ;
— hiperlipemie tip I, IV, V ;
— insuficiență renală cronică.
5) Ulcerul duodenal penetrant.
6) Boli vasculare — colagenoze.
7) Pancreatita cronică obstructivă :
— Pancreatita postacută ;
— Carcinom, chistadenom ;
— Stenoză ampulară prin :
— b. Crohn duodenală ;

Scanned with OKEN Scanner

— diverticul periampular ;
— polipi duodenali ;
— Procese inflamatorii duodenale cronice (TBC, lues, limfom).

Lista factorilor etiologici responsabili cu pancreatita cronică nu este încheiată.

Se poate constata că mulți factori etiologici se întâlnesc atât în formele acute cât și în formele de pancreatită cronică.

Pe de altă parte, există un consens ce consideră că cele două afecțiuni au mecanisme complet diferite.

PATOGENIA PANCREATITELOR CRONICE

Sunt de comentat câteva aspecte :

1. Deși filiația pancreatită acută → pancreatită cronică nu este recunoscută, totuși se apreciază cu 10 % din subiecții cu pancreatită acută biliară (litiazică), vor prezenta în timp modificări morfofuncționale de tip pancreatită cronică.

2. Factorii genetici au fost implicați pornind de la constatarea că există o aglomerare familială a cazurilor. S-a constatat ulterior că pancreatitele cronice sunt frecvente la grup sanguin 0, iar antigenul HLA — BW — 39 se întâlnește cu o frecvență semnificativă (13,6% față de 3,3% la lotul de control).

Cu anticorpi monoclonali s-au decelat și modificări cantitative și topografice ale antigenilor Le^a și Le^b în pancreatitele cronice.

3. Rolul factorilor imunologici este evident, dacă avem în vedere că leziunile progresează în unele cazuri chiar după ce factorii etiologici, își încetează acțiunea nocivă.

S-a constatat că țesutul pancreatic distrus întreține un proces inflamator cronic autoimun prin sensibilizarea limfocitelor *T*.

În unele boli autoimune (ciroza biliară primitivă, enteropatia glutenică, tiroidita), pe suprafața celulelor epiteliale se exprimă antigenii de histocompatibilitate din clasa II. Aceste celule cu antigeni expuși activează limfocitul *T*, care va iniția și perpetua un răspuns autoimun.

Bovo consideră că și în pancreatita cronică, antigenul DR este exprimat în cantitate mare la nivelul celulelor epiteliale ductale, și aceasta datorită eliberării de către celulele *T* helper a gammainterferonului.

4. Rolul lipoperoxidării. Prima constatare privind un proces excesiv de lipoperoxidare este depunerea excesivă a unui material lipofuscinelike în celulele acinoase. Creșterea lactoferinei este o reacție de apărare deoarece apolactoferina blochează lipoperoxidarea prin deplasarea fierului. Creșterea raportului hidrolaze/enzime digestive în sucul pancreatic este o dovadă a unei lipoperoxidări excesive, deoarece membranele lizozomale sunt foarte sensibile la radicalii oxigen și produșii de lipoperoxidare.

Lipoperoxidarea excesivă poate fi provocată de :

a) inducția crescută a citocromului P-450 ;

b) scăderea substanțelor antioxidante alimentare : seleniu, vit. C, vit. E, riboflavină ;

c) excesul de acizi grași în alimentație.

Implicarea lipoperoxidării în pancreatitele cronice este de reținut, deoarece practic se pot obține efecte curative favorabile fie scăzând aportul de grăsimi, fie utilizând cimetidină (ce blochează citocromul P-450) sau prin adaosul de vitamină E, ce este antioxidant.

Scanned with OKEN Scanner

5. Rolul obstacolului intracanalicular. Este întotdeauna, din punct de vedere practic, de luat în considerare ca proces în explicarea cronicizării, posibilitate a unei oddite stenozante sau a unui obstacol intrapancreatic (chist, pseudochist, tumoră, calculi), ce întreţin evoluţia pancreatitei cronice prin hiperpresiunea intracanaliculară. De aceea, chiar dacă am înlăturat factorii etiologici posibili şi probabili, până la ideea intervenţiei unor factori genetici, imunologici sau a excesivei lipoperoxidări, sunt de efectuat probe de screening ce pot evidenţia obstacole restante sau *de novo* (ecografie, pancreatocolangiografie endoscopică retrogradă, examen tomocomputerizat).

Se justifică astfel izolarea, în grupul pancreatitelor cronice de diverse cauze, a pancreatitei cronice obstructive, deoarece recunoaşterea ei presupune o sancţiune terapeutică cu rezultate clinice bune.

De altfel în evoluţia pancreatitelor cronice, indiferent de etiologie, se pot adăuga factori obstructivi.

Rolul obstacolului (obstacolelor) este foarte evident în pancreatita cronică etanolică şi din hiperparatiroidism.

În pancreatita etanolică intracanalar precipită proteine ce se calcifică formând depuneri = veritabile obstacole. Acinii şi canalele ce drenează teritoriul obstruat se vor dilata. Episoadele de hipersecreţie cresc şi mai mult volumul de suc pancreatic intracanalar şi există tendinţa la efracţii ale celulelor canaliculare şi acinoase (fig. 80).

Unele noxe produc, pe lângă hipersecreţie, şi leziuni directe ale celulelor acinoase (ex. alcoolul).

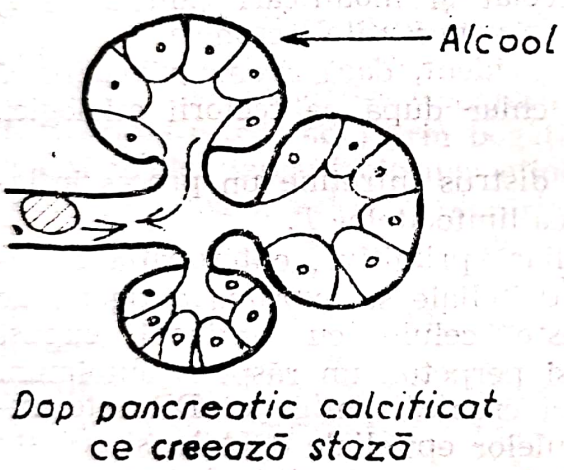


Fig. 80. Patogenia pancreatitei cronice (Sarles).

HISTOLOGIA PANCREATITELOR CRONICE

Caracteristice sunt aspectul fibrozei extensive şi distrucţia parenchimului glandular, consecinţe ale unui proces inflamator cu evoluţie continuă sau cu episoade.

Leziunile inflamatorii se întâlnesc intralobular, interlobular şi în jurul canalelor pancreatice.

Leziunile parenchimului şi ale sistemului canalicular sunt dispuse destul de neregulat şi grupează tipuri foarte polimorfe (necroză grasă, atrofia parenchimului ce poate fi înlocuit cu ţesut gras, proliferarea canaliculelor mici, metaplazia epitelială în canalele mari, formarea de chiste de retenţie sau pseudochiste, litiază pancreatică şi calcificări).

Iniţial, leziunile pot fi parcelare şi au vârste de evoluţie variate dar ulterior ele devin difuze, deşi se pot dezvolta preferenţial pe o zonă, generând pancreatita cefalică, caudală, corporală.

Există o anumită legătură între tabloul histologic şi evoluţia afecţiunii. Astfel, azi sunt bine cunoscute leziunile canaliculelor ce se produc datorită dopurilor proteice intracanaliculare, care ulterior se şi calcifică.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile obstructive ale canaliculelor sunt cele ce generează inflamația, ulterior atrofia și progresia spre fibroză a pancreasului.

Din punct de vedere etiopatogenic și histologic s-au descris două forme de pancreatită cronică : obstructivă și neobstructivă.

Forma neobstructivă grupează leziuni cu necroză focală, ulterior scleroză segmentară sau difuză, dilatații ale canaliculelor și formarea chistelor pancreatice. Progresia spre atrofia parenchimului este treptată.

Forma obstructivă presupune o dilatare a canalelor pancreatice și secundar o atrofie a parenchimului, proximal de obstacolul localizat intracanalicular.

În 1988, la Roma, s-a adoptat o clasificare a pancreatitelor cronice în :

P.C. obstructivă grupează toate afecțiunile tumorale benigne sau maligne (ale ductului pancreatic sau ale ampulei Vater), leziuni cicatriciale sau inflamatorii, pseudochiste necrotice restante după un episod acut sau traumatism, acestea având ca numitor comun obstrucția canalului principal și ca o consecință, dezvoltarea pancreatitei.

P.C. calcifiantă, de diverse etiologii (alcool, hiperparatiroidism, malnutriție), are drept caracteristică o hipersecreție proteică în lumenul canalicular cu precipitate ce se vor calcifica. Procesul este astăzi descifrat datorită cunoașterii fiziologiei secreției pancreatice. În mod normal se secretă o proteină ce conține acid glutamic și acid aspartic și care are proprietatea de a stabiliza sucul pancreatic. Când concentrația acestei proteine scade sub 60—80 µg/mg (N = 150—200 µg/mg proteine), scădere generală de factori ereditari sau dobândiți, atunci se produce o reducere a secreției de suc pancreatic, o hipersecreție a altor proteine, cu consecință hiperviscozitatea sucului pancreatic ce va precipita și ulterior înglobează calciu, formând calculi.

În pancreatita etanolică s-au conturat etapele acestui proces astfel :

1) secreția unui suc pancreatic bogat în proteine (albumine> 1,26 g%, Ig> 0,23 g) ;

2) proteinele acestea acide se leagă de lactoferină (și ea în exces) și precipită blocând ductele pancreatice ;

3) precipitatele se pot impregna cu Ca^{2+} formând veritabili calculi ce constituie obstacole ireversibile.

Calculii :

— denudează epiteliul canaliculelor —→ cicatrice stenozante ;

— stenozează canaliculii.

Stenozele izolează progresiv tot mai multe teritorii ce nu mai sunt drenate și se distrug, fiind înlocuite de țesut fibros, sau se pot dilata formând pseudochiste.

— *P.C. inflamatorie* este o formă particulară de evoluție în care, indiferent de cauză, parenchimul secretor este înlocuit de scleroză difuză ce conține și celule inflamatorii mononucleare.

FIZIOPATOLOGIE CLINICĂ

Durerea nu are un mecanism precizat. Se datorează inflamației cronice cu fibroză, dar mai ales faptului că, în canalele secretorii pancreatice, există o creștere a presiunii datorită unui deficit în eliminarea

Scanned with OKEN Scanner

sucului pancreatic. Durerea este permanentă cu exacerbări colicative la 2—3 zile.

Pe măsură ce pancreatita cronică avansează și se instalează insuficiența secretorie, durerea scade.

S. de malabsorbție, manifestat prin pierderea ponderală, steatoree, creatoree, hipoalbuminemie, hipovitaminoze (fig. 81).

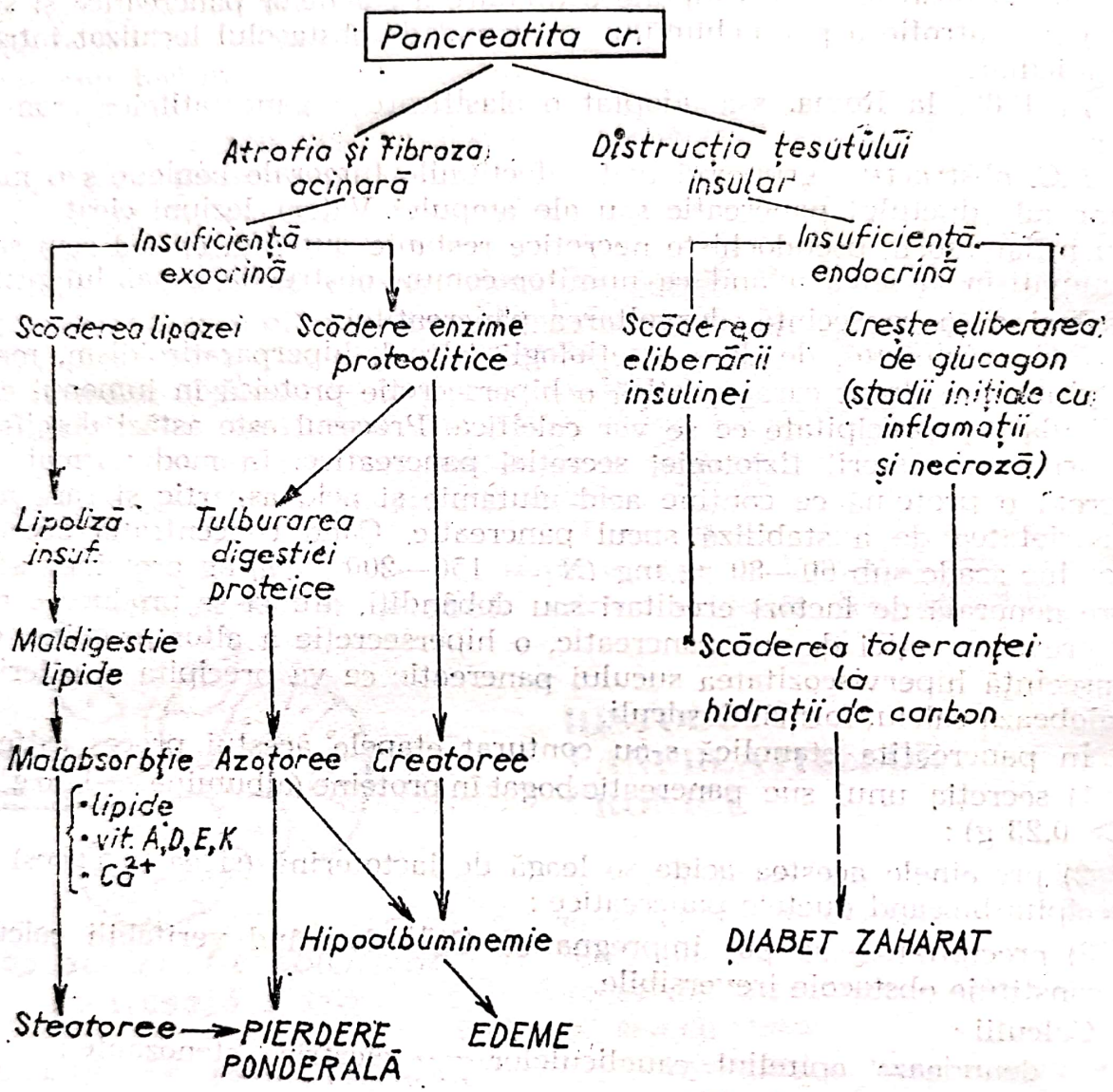


Fig. 81.

Cauza sindromului de malabsorbție este scăderea secreției enzimatice. Câteva precizări ce au implicații terapeutice sunt necesare.

Steatoreea pancreatică are cauze multiple :

a) *Scăderea debitului lipazei* (aceasta inițial este compensată de lipaza salivară și intestinală).

b) *Inactivarea enzimelor pancreatice* reduse ca debit (datorită insuficienței secretorii), prin *p*H acid duodenal.

*p*H-ul acid duodenal este rezultatul a două procese ce s-au observat în pancreatitele cronice :

— o evacuare gastrică rapidă, deci o invadare a duodenului, cu secreție acidă ;

— o scădere a secreției de bicarbonat, deci se reduce capacitatea de a neutraliza aciditatea duodenală.

c) *Precipitarea sărurilor biliare* la *p*H acid, cu scăderea formării micelilor.

De aceea, este de reținut, ca gest terapeutic, necesitatea de a reduce *pH*-ul acid, prin medicație asociată celei enzimatice substitutive.

Malabsorbția vit. B_{12} se datorează imposibilității de a disocia vitamina B_{12} din complexul ce îl formează cu o proteină R (factor nonintrinsec, existent în salivă, suc gastric și bilă). Disocierea vit. B_{12} din complex o fac enzimele proteolitice pancreatice și ea este necesară pentru a permite legarea de factorul intrinsec, formând un complex care este resorbabil în ileonul terminal.

Diareea apare tardiv, deoarece există rezerve funcționale mari; când este distrus mai mult de 80—90 % din țesutul activ, se dezvoltă steatoreea ca o consecință a maldigestiei grăsimilor datorită deficienței lipazei pancreatice.

Creatoreea apare secundar scăderii tripsinei pancreatice; când rezerva pancreatică rămasă reprezintă $\leq$ 10% din țesutul funcțional.

Diabetul zaharat (prin distrugerea insulelor Langerhans) apare tardiv, după 8—9 ani de evoluție, când s-a distrus 9/10 din masa activă a pancreasului.

Intoleranța la hidrații de carbon apare anterior steatoreei și creatoreei.

Clinic, se va manifesta prin crize hipoglicemice; acidocetoza este foarte rară deoarece se distrug și celulele secretoare de glucagon care, de fapt, este substanța ce produce acidocetoza.

PROBE DE LABORATOR

Testele funcționale pot fi directe sau indirecte.

Teste directe

A. Determinarea enzimelor serice + Teste de provocare.

B. Aprecierea cantității și calității sucului pancreatic.

Direct: recoltarea se face prin:

— Intubare duodenală:

— stimularea cu prânz standard — Lundt test;

— stimularea cu hormoni secretină, colecistokinină);

— Intubarea canalului Wirsung (prin endoscopie).

Indirect = dozarea enzimelor pancreatice în materiile fecale.

Teste indirecte. Apreciază efectul secreției pancreatice asupra digestiei.

— Steatoreea:

— test calitativ (colorația cu Sudan);

— teste cantitative. Dozarea grăsimilor în fecale / metoda Van de Kamer.

Creatoreea — dozare azot în fecale.

— Test PABA.

— Test cu Pancreolauril.

Probele ce evidențiază episodul tripsic sunt identice cu cele din pancreatita acută și conturează:

— *Sindrom enzimatic;*

Scanned with OKEN Scanner

— *Sindrom inflamator ;*
— *Proces citosteatonecroză ;*
— *Sindroame ce sugerează etiologia ;*
— *Sindroame ce anunță complicațiile.*

TESTE FUNCȚIONALE PANCREATICE

Teste funcționale pancreatice se utilizează pentru a determina gradul insuficienței pancreatice exocrine.

În fapt, numai constatând prezența insuficienței (exocrine) funcționale pancreatice, stabilim diagnosticul diferențial între pancreatita acută recurentă și pancreatita cronică ce evoluează cu episoade de reactivare.

Explorarea funcției pancreatice a constituit o preocupare îndelungată atât pentru fiziologi cât și pentru clinicieni, deoarece ea a permis o clasificare a pancreatitelor.

Practic sunt foarte utile cel puțin pentru încă alte două situații : în aprecierea dozei de fermenți pancreatici pentru substiție cât, mai ales, când este necesară o pancreatectomie parțială.

Testele se utilizează frecvent în diagnosticul etapizat al sindroamelor de malabsorbție prin maldigestie pancreatică.

S-a procedat la o ierarhizare și selectare a celor mai simple, deoarece explorările imagistice au un aport substanțial în diagnostic.

În practică se utilizează curent :

Cercetarea steatoreei

1) Examenul microscopic al scaunului în care grăsimile se colorează cu Sudan III. După 3 zile de prânz Schmidt Strassburger, pe câmpul microscopic apar < 100 globule de grăsime cu diametrul între 1—8μ.

2) Dozarea chimică a grăsimilor (steatoreea) prin metoda Van de Kamer. În fecalele recoltate timp de 3 zile, în care interval pacientul consumă zilnic 100 g lipide, se elimină < 6 g/zi.

Certetarea creatoreei

— Dozarea azotului fecal : la o ingestie proteică zilnică de 80—100 g proteine/zi se produce o eliminare de numai 2—2,5 g/24 h.

— După 3 zile de prânz Schmidt Strassburger în fecale se evidențiază < 10 fibre musculare pe câmp microscopic.

Dozarea enzimelor pancreatice în fecale :

Chimotripsina se elimină în mod normal într-o cantitate de 120 μg la 5 g de materii fecale.

TESTE DIRECTE

Determinarea enzimelor serice

În pancreatita acută creșterea enzimelor serice se produce datorită necrozei citolitice a acinilor ce le conțin.

În pancreatita cronică scăderea enzimelor serice semnifică o insuficiență celulară secretorie.

Tripsina se cercetează prin tehnica RIA și valorile ei se corelează cu gradul insuficienței pancreatice. N = 43 ± 7 mg/ml.

Scanned with OKEN Scanner

Există și o corelație între nivelul seric al tripsinei și debitul ei în sucul duodenal, în care de asemenea este scăzută. Sunt situații în care această corelație nu se respectă. În perioadele de acutizare ale pancreatitelor cronice sau când apar pseudochistele, nivelul seric crește mult deși există o insuficiență secretorie în sucul duodenal. În icterele obstructive, în cirozele hepatice, în insuficiența renală, deși nivelul secreției duodenale al tripsinei este scăzut, valorile serice sunt normale.

Teste de provocare. Se dozează enzimele serice înainte și după o stimulare rapidă (2 min) cu secretină injectabilă i.v. (1 u./kgc).

În pancreatita cronică apare o creștere ușoară în ser deoarece secretina exercită un efect de „spălare" adică mobilizează enzimele stocate în „spațiul mort fiziologic" (acini și canalicule nefuncționale). Acest efect se datorează creșterii secreției hidrolactice prin secretină.

Teste ce apreciază cantitatea și calitatea sucului pancreatic.

I. Teste ce se efectuează prin intubare duodenală

Principiul testelor directe prin intubare duodenală este același : intubare cu recoltarea sucului pancreatic, stimularea secreției, dozarea enzimelor (fig. 82).

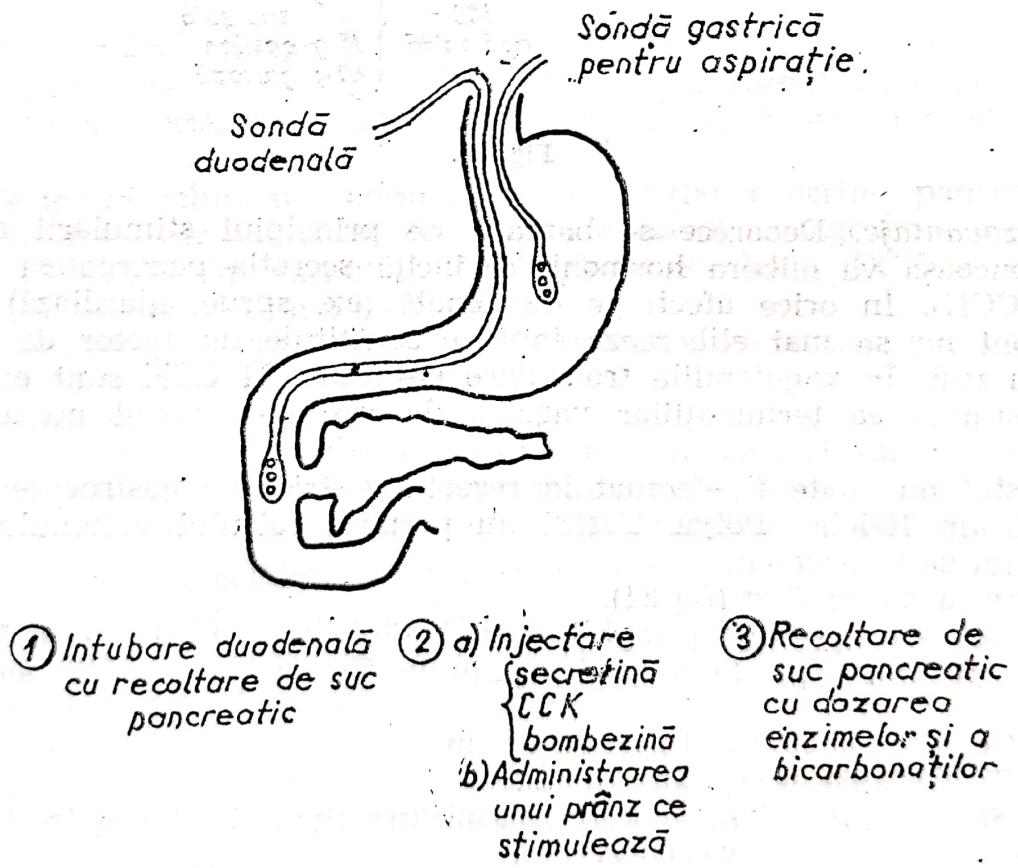
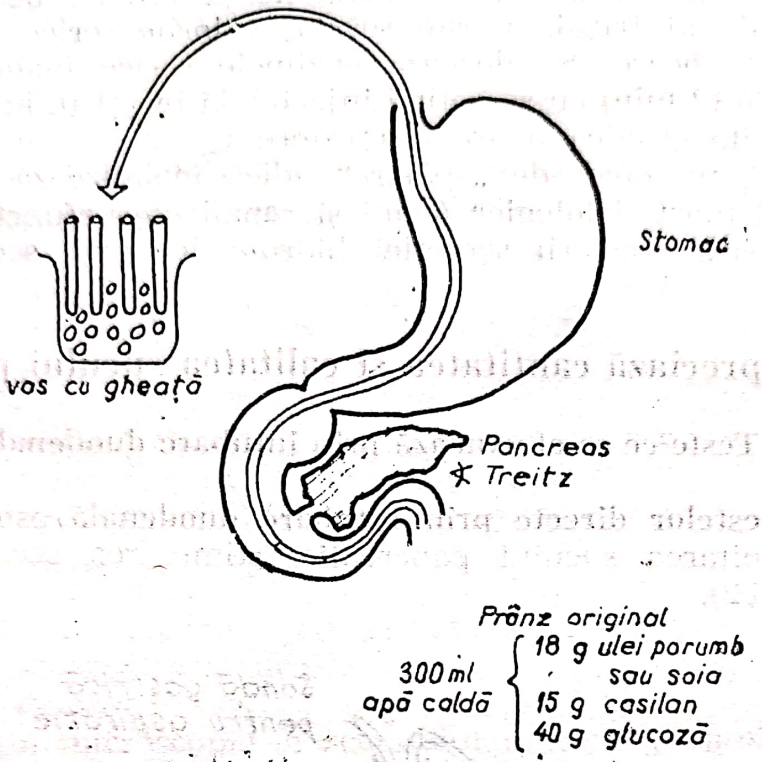


Fig. 82.

1. Lundt test. Se dozează activitatea tripsinei din sacul pancreatic obținut prin intubarea duodenului. Sucul pancreatic va fi pus în contact cu un substrat proteic benzoilarginină-penitralidină, pe care îl hi-

Scanned with OKEN Scanner

drolizează. Se compară această hidroliză cu cea obținută prin acțiunea unor reactivi standardizați (Kit Böehringer) asupra aceluiași substrat. Rezultatele se citesc la un absorbțiometru ce apreciază diferența de densitate optică. Cifrele obținute se transformă cu ajutorul unui tabel în unități/ml tripsină (fig. 83).



Prânz original
300 ml apă caldă
18 g ulei porumb sau soia
15 g casilan
40 g glucoză

Fig. 83.

Dezavantaje. Deoarece se bazează pe principiul stimulării mucoasei, mucoasa va elibera hormonii ce incită secreția pancreatică (secretina, CCK). În orice afecțiune duodenală (ex. sprue, giardiază) acești hormoni nu se mai eliberează fapt ce constituie un factor de eroare pentru test. În vagotomiile tronculare (secretina și CCK sunt eliberate prin stimularea terminațiilor vagale), de asemenea testul nu are valoare.

Testul nu poate fi efectuat în rezecții gastrice cu gastroenteroanastomoză tip Reichel Polya. Testul nu permite calculul volumului și a debitului de bicarbonat.

Tehnica Lundt Test (fig 84).

1. Bolnavul nemâncat înghite tubul Einhorn (cu câteva orificii pe ultimii 10 cm) până la nivelul unghiului Treitz, pe care îl depășește puțin.
2. Control radiologic al poziției tubului.
3. Se administrează prânz Lundt.
4. Se drenează prin sifonaj + aspirație timp de 2 ore în 4 eprubete introduse într-un vas cu gheață.
5. Se face apreciere separată sau se amestecă conținutul celor patru eprubete :

— volum secreție pancreatică ;
— *p*H suc pancreatic ;
— activitate tripsică.

Scanned with OKEN Scanner

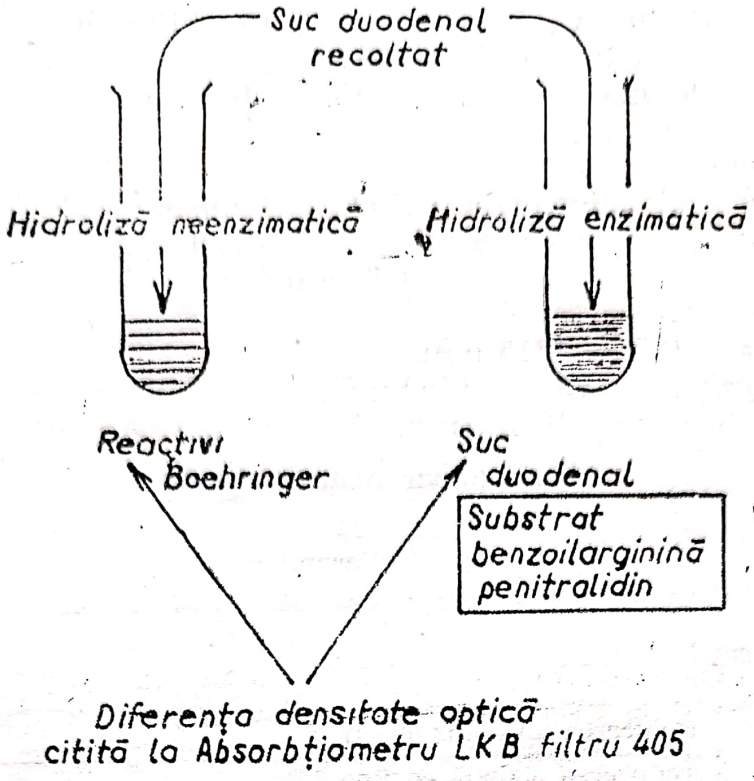


Fig. 84.

Testul perfuziei duodenale cu HCl (Wormslly).

Perfuzarea cu aminoacizi sau cu HCl a duodenului va stimula eliberarea CCK. Aceste teste au exact aceiași factori de eroare ca și Lundt test.

2. **Teste de stimulare hormonală** a secreției exocrine pancreatice.

S-a utilizat stimularea asociată cu secretină (0,5 u/kgc/h — Hoechst AG) și 75 mg/kgc/h (Farmitalia Carlo Erba) ceruleină (CCK — 8 este un octapeptid sintetic) timp de 2 ore.

Ca parametri se urmăresc volumul reacției pancreatice, concentrația și debitele de bicarbonat și respectiv enzimatic.

Concluziile practice sunt :

1) pentru testul de secretină izolat se vor urmări numai secreția de bicarbonat și volumul secretor, deoarece creșterea enzimelor este rezultanta efectului de spălare, adică de deplasare a enzimelor preformate stocale în celulele acinare și ale canaliculelor, și nu un efect de stimulare a secreției propriu-zise ;

2) exprimarea rezultatelor în debit și în concentrație este mai corectă, deoarece prin tehnica intubației duodenale se obține un suc pancreatic ce este amestecat cu cel duodenal ;

3) s-a considerat că există un paralelism în secreția enzimelor pancreatice, deci, dacă se dozează una sau două din enzime, putem aprecia și secreția celorlalte.

După introducerea tehnicii de a recolta suc pancreatic pur utilizând endoscopul, s-a constatat că enzimele se secretă disociat, deci este necesar să se dozeze cât mai multe, pentru a augmenta valoarea lor diagnostică în aprecierea funcției pancreatice.

Scanned with OKEN Scanner

Valoarea discriminativă cea mai bună se obține în ordine descrescândă, determinând tripsina, chimotripsina, lipaza și elastaza. Dozarea amilazei oferă cele mai inconstante rezultate deoarece sucul duodenal se contaminează cu salivă.

Valori normale

Volumul secreției pancreatice = 150 ± 15 ml/h.

Concentrația de bicarbonat = 88 ± 5,3 mEq/l.

Debit de bicarbonat = 17,84 = 0,80 µmol/h.

Debit enzimatic :

— *tripsina* = 6107 ± 1315 u./h.

— *chimotripsina* = 4736 ± 1452 u./h.

— *lipaza* = 58,929 ± 12,528 u./h.

Insuficiența pancreatică — stadii

Stadiul	Parametri	
0	Normal	
I	a	reducerea unei enzime 50%
	b	reducerea a două enzime 25%
	c	reducerea bicarbonatului 50%
II	Reducerea enzimelor sau/și bicarbonaților 50—75%	
III	Reducerea enzimelor sau/și bicarbonatului 75% cu sau fără steatoree	

Se consideră existența a trei „tipuri de comportament" în pancreatita cronică :

— P.C. cu scăderea concentrației de bicarbonat și volum normal ;

— P.C. cu volum secretor scăzut dar concentrație normală de bicarbonat ;

— P.C. cu scăderea ambilor parametri.

II. Determinări efectuate prin cateterizarea canalului Wirsung

Determinările efectuate din sucul pancreatic prin cateterizarea canalului Wirsung, pe endoscop, au o mult mai mare acuratețe, deoarece se evită contaminarea cu suc duodenal și secreție gastrică. Datele au îmbogățit cunoștințele de fiziopatologie în pancreatitele cronice.

S-a constatat astfel că, în fazele inițiale ale pancreatitelor cronice, există o hipersecreție cu o creștere a secreției de calciu în pancreatitele calcifiante.

Concomitent cu o creștere marcată a proteinelor totale în sucul pancreatic, dozările enzimatice au evidențiat o scădere a tripsinei și, mai ales, a inhibitorului pancreatic al tripsinei.

Enzimele lizozomale sunt crescute, ca răspuns la stimularea cu CCK, spre deosebire de debitul enzimelor digestive ce scade. S-a calculat chiar raportul $\frac{\text{enzime lizozomale proteolitice}}{\text{enzime digestive}}$ (ex. $\frac{\text{glucuronidază}}{\text{tripsină}}$).

Scanned with OKEN Scanner

Recoltarea sucului pancreatic prin cateterizarea canalului Wirsung, a permis dozarea lactoferinei, considerată ca un marker biochimic pentru pancreatita cronică, afecțiune în care aceasta crește mult (n = 350 ng/ml).

Datele trebuie corectate cu constatările că astfel de creșteri pot fi întreținute în unele parazitoze duodenale (inclusiv giardiaza).

III. Aprecierea calității sucului pancreatic

Aprecierea calității sucului pancreatic **indirect** prin examinarea enzimelor în fecale.

Chimotripsina catalizează hidroliza proteinelor prin atacul grupării COOH a acizilor aminați aromatici și se elimină din lumenul duodenal, jejun, ileon și colon, în fecale, nemodificată.

Acest test are dezavantajul că rezultatele sunt influențate de :

— diluția conținutului intestinal (dacă există afecțiuni ce evoluează cu hipersecreție) ;

— stimularea defectuoasă a pancreasului (ex. în stările postchirurgie gastrică) ;

— absența bilei din lumenul duodenal (ex. în ictere obstructive).

Deci în aceste situații, deși rezerva funcțională pancreatică este normală datorită unei stimulări ineficiente, valorile chimotripsinei sunt scăzute fără a semnala o insuficiență pancreatică reală.

Normal : 120 µg la 5 g scaun.

TESTE INDIRECTE

Principiul testelor indirecte (fig. 85).

Bolnavul ingeră un prânz (ce va stimula secreția pancreatică), concomitent cu o substanță *S* ce va fi hidrolizată de enzimele pancreatice : $S \longrightarrow S_1$. Se absoarbe în intestin, este conjugată în ficat și eli-

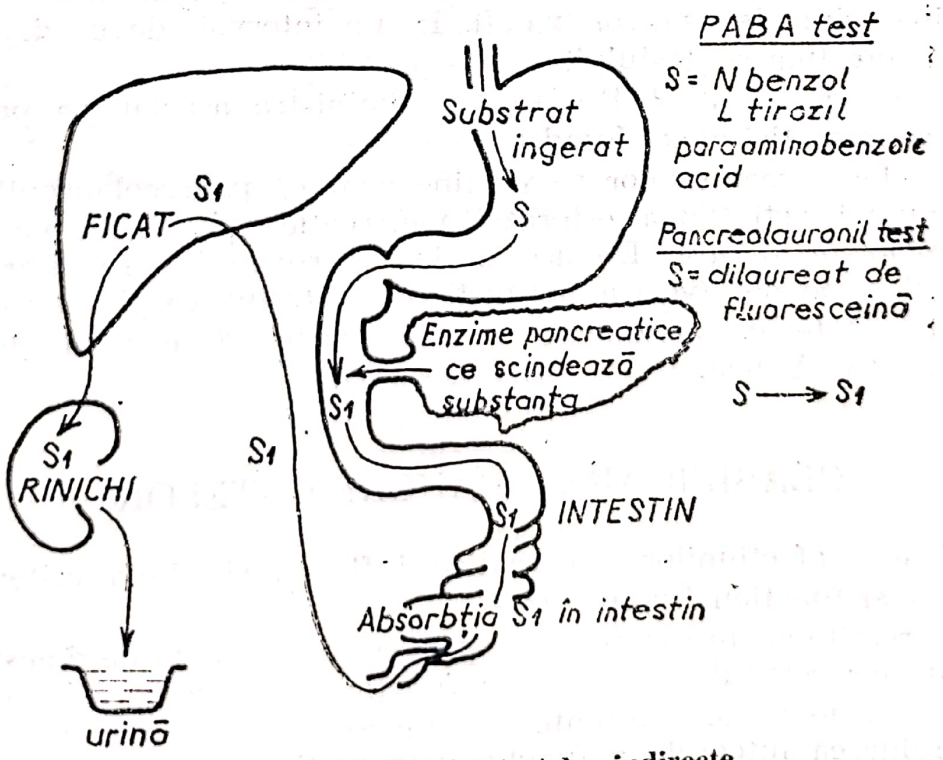


Fig. 85. Principiul testelor indirecte.

minată prin urină. Cantitatea eliminată prin urină indică indirect capacitatea de digestie a pancreasului.

Testul PABA utilizează o tripeptidă : N-benzoil, L-tirozil-paraaminobenzoic-acid. Această substanță este hidrolizată de către chimotripsină în N-benzoil, L-tirozil și PABA ce se absoarbe în intestinul subțire pasiv, este conjugat în ficat și se elimină prin urină unde se dozează, nivelul urinar exprimând deci indirect capacitatea de digestie pancreatică. Este necesară administrarea și a unui prânz de probă ce stimulează secreția pancreasului.

De reținut că există situații cu rezultate fals pozitive și fals negative :

1) PABA se secretă: în urină și după pancreatectomie totală, deoarece uneori și peptida se poate absorbi intactă, fără a fi digerată.

2) Mucoasa jejunului prezintă capacitatea de a digera substanța.

3) Sunt bacterii ce au o activitate chimotripsinlike.

4) În afecțiunile cu golire gastrică rapidă (ex. ulcer cu hiperclorhidrie), se modifică activarea enzimelor pancreatice.

5) În hepatite cronice și ciroze hepatice, conjugarea hepatică este alterată.

6) În afecțiunile intestinale ce evoluează cu malabsorbție, de asemenea.

7) În rezecțiile gastrice cu gastroenteroanastomoză tip Reichel-Polya se produce un asincronism în stimularea secreției exocrine pancreatice.

8) În afecțiuni renale eliminarea este influențată.

Testul pancreolauronil se bazează pe hidroliza dilauratului de fluoresceină (ester sintetic) de către colesterolesterohidrolaza pancreatică în fluoresceină și acid lauric.

Fluoresceina este absorbită în intestinul subțire, conjugată în ficat cu acidul glucuronic și eliminată în urină.

Se determină cantitatea de fluoresceină excretată în 10 ore (ziua testului T).

Se face la interval de o zi o probă de control, administrând numai fluoresceină (ziua de control va fi la un interval de o zi, anterior sau după efectuarea testului).

Ca și pentru testul PABA, se va administra asociat un prânz stimulativ al secreției (ex. Lundt).

În aprecierea rezultatelor se va ține cont că pancreolauronil-test nu reflectă numai activitatea esterazei pancreatice ci și intervenția asociată a *sărurilor biliare*. De aceea, dacă sărurile biliare sunt scăzute în lumenul duodenal (vezica nefuncțională), testul va fi alterat.

Alte rezultate neconcludente sunt întâlnite în aceleași situații ca și pentru PABA test.

CLASIFICAREA PANCREATITELOR

Clasificarea afecțiunilor pancreatice inflamatorii după criteriul clinic evolutiv și funcțional recunoaște :

1) Pancreatite acute caracterizate prin episoade acute de digestie tripsică și ulterior restituție completă a funcției pancreatice (fig. 86).

2) Pancreatite acute recurente ce sumează episoade de digestie tripsică, cu reluarea integrală a funcției pancreatice între ele (fig. 87).

Scanned with OKEN Scanner

3) Pancreatita cronică recurentă care, din punct de vedere clinic, este similară cu cea acută recurentă dar se caracterizează prin declinul progresiv **funcției** pancreatice, deci prin accentuarea insuficienței pancreatice (fig. 88).

Insuficiența exocrină pancreatică nu este proprie numai pancreatitelor cronice, ci apare și în alte afecțiuni. Grigorescu, în 1988, a grupat astfel cauzele insuficienței exocrine pancreatice :

— Pancreatita cronică ;
— Tumorile pancreasului ;
  — exocrin ;
  — endocrin (gastrinom ; somatostatinom) ;
— Rezecții pancreatice ;
— Boli pancreatice ereditare ;
  — fibroza chistică pancreatică ;
  — deficiențe pancreatice izolate ;
— Anomalii congenitale — hipoplazia pancreatică ;
  — Lipomatoza pancreatică a adultului ;
  — Pancreatita „trofopatică“ ;
  — Insuficiența pancreatică secundară :
    — stomac operat :
      — rezecții Billroth I și II ;
      — gastrectomie totală ;
      — vagotomie ;
    — enteropatii cronice ;
    — boli hepatobiliare.

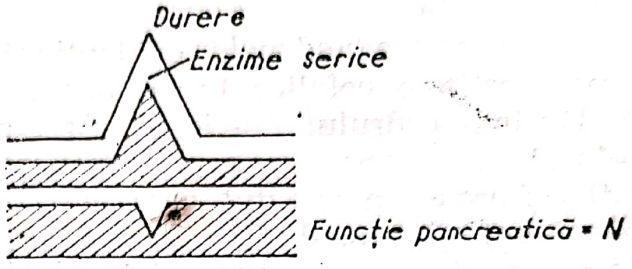


Fig. 86. Pancreatita acută.

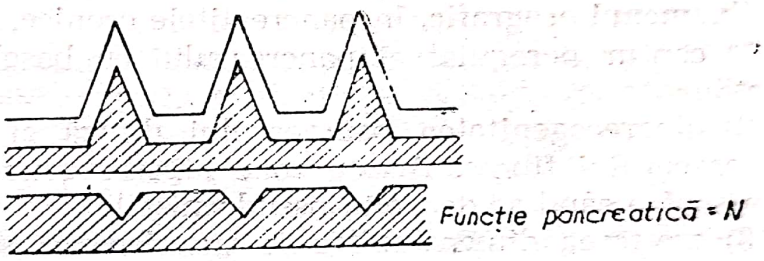


Fig. 87. Pancreatita acută recurentă.

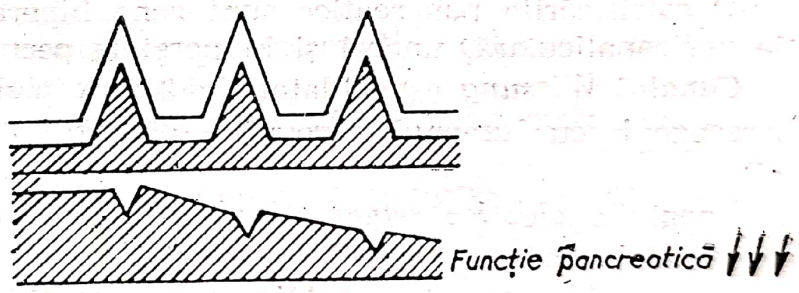


Fig. 88. Pancreatita cronică recurentă.

Concluzia practică ce se impune este că simpla constatare a unei insuficiențe pancreatice nu este suficientă pentru a afirma diagnosticul de pancreatită cronică.

Scanned with OKEN Scanner

EXAMENUL RADIOLOGIC

Radiografia abdominală — calcificările pancreatice se pot decela prin examinare radiologică ; au o dispoziție longitudinală, de obicei paralelă cu ductul pancreatic.

Radiografia gastroduodenală evidențiază lărgirea spațiului retrogastric în pancreatitele cefalice hipertrofice, amprentă pe marea curbură gastrică, lărgirea cadrului duodenal. Acestea nu sunt semne specifice ; se descriu și în cancerul de cap de pancreas și sunt, în fapt, expresia hipertrofiei fibroase a capului pancreatic sau a unor pseudochiste.

Duodenografia hipotonă :

— ștergerea desenului mucoasei la nivelul marginii interne și a porțiunii descendente a duodenului ;

— în episoadele de acutizare și aspectul de amprente digitale la nivelul bulbului este imaginea cea mai caracteristică.

Examenul ecografic, în pancreatitele cronice, reține :

1) contur neregulat al pancreasului cu boselări datorate fibrozei retractile ;

2) hiperecogenitatea pancreasului difuză și neomogenă este expresia procesului fibros. Aceste zone hiperecogene pot fi separate de zone transsonice când se dezvoltă pseudochistele ;

3) creșterea dimensiunilor se apreciază ca semn de pancreatită cronică numai dacă se asociază și altele și în primul rând cu hiperecogenitate. De reținut că, în pancreatita cronică atrofică, se produce o reducere marcată a dimensiunilor ;

4) calcificările pancreatice sunt zone hiperecogene și au o distribuție pericanaliculară, uneori și în peretele pseudochistelor pancreatice.

Canalul Wirsung este dilatat (> 2 mm în diametru) și cu pereții hiperecogeni, cu lumenul neregulat (dilatații alternând cu stenoze uneori).

Imaginile *chistice pancreatice* vizualizate ecografic sunt fie dilatații ale canalelor pancreatice (diametru ≤ 5 mm), fie chiste de retenție (diametru > 10 mm) și se întâlnesc cu deosebire la nivelul capsulei.

De reținut că există frecvent, în pancreatita cronică, și pseudochiste ce se localizează de obicei peripancreatic și au dimensiuni mai mari. Deoarece provin din necroza enzimatică a țesutului pancreatic, vor conține enzime ce pot fi evidențiate prin practicarea punctiei ghidate cu ac fin ce extrage conținutul prin aspirare.

Pseudochistele pot fi confundate cu tumorile chistice pancreatice ce sunt ecografic transsonice (chistadenomul, tumora papilară chistică și chistadenocarcinomul pancreatic). De aceea, pentru un diagnostic precoce al neoplaziilor pancreatice este necesară și tomografia computerizată ce oferă condiții privind formațiunile chistice. Se poate completa examinarea cu injectare de odiston ce vizualizează legătura cu aparatul canalicular, cât și cu biopsia cu ac fin prin care se elucidează natura conținutului chistului. Analiza histologică și cea biochimică vor transa diagnosticul diferențial.

Scanned with OKEN Scanner

Tomografia computerizată

Pentru o explorare corectă se utilizează substanțe de contrast. Tomografia computerizată evidențiază modificări de contur, volum și structură pancreatică ce pot fi vizualizate și prin examen ultrasonografic.

Aportul substanțial al tomografiei computerizate este în diagnosticul leziunilor chistice, examinarea evidențiind mult mai bine dacă imaginea chistică are pereți proprii și are conexiuni cu canaliculele dilatate în amonte de o zonă obstructivă. Biopsia cu ac fin permite delimitarea vis-à-vis de tumorile chistice.

Examenul tomocomputerizat este de asemenea superior în diagnosticul diferențial al imaginilor cu calcificări. Aceste imagini proiectate la examenul ecografic pe aria pancreatică pot fi ateroame calcificate ale arterei hepatice sau splenice sau ganglioni calcificați peripancreatic. Unele tumori pancreatice se pot calcifica în evoluție. Prin examenul tomocomputerizat se poate de asemenea diagnostica litiaza canalului Wirsung, diferită de litiază parenchimatoasă (calcificări după necroze pancreatice). Calculii se situează strict intraluminal (aspect de „mărgele înșirate") și se pot evidenția zone dilatate ale canalului Wirsung în amonte de calculi.

În afara litiazei canalului Wirsung și a litiazei intraparenchimatoase, examenul tomocomputerizat poate evidenția și chistele cu calcificări parietale.

PANCREATOCOLANGIOGRAFIA RETROGRADĂ ENDOSCOPICĂ

Este o investigație ce evidențiază arborele canalicular al pancreasului, deci permite aprecierea morfologiei canalelor Wirsung și Santorini și a canalelor colaterale.

Pentru pancreatita cronică este caracteristică dilatarea canalelor și a ramificațiilor laterale ale acestora.

Relațiile de valoare ce le poate ofi PCRE sunt prețioase mai ales pentru patogenia pancreatitei cronice.

Se pot diferenția leziunile extraductale compresive (țesut calcificat, hipertrofii fibroase, pseudochiste și chiste) de cele intracanaliculare (calculi sau neoplasme intraductale).

Se vizualizează papila Vater ce poate fi răspunzătoare de o întreagă patologie implicată în patogenia pancreatitei cronice (oddite scleroase, calculi inclavați în papilă, neoplasme oddiene, colangite terminale).

Coledocul terminal este modificat prin compresie de pseudochiste, sau comprimat și încorporat în țesutul inflamator scleros al capului pancreatic. S-au descris :

— stenoze alungite filiforme sau
— stenoze „în clepsidră".

Uneori nu se vizualizează coledocul.

Se evidențiază prin această explorare câteva aspecte mai mult sau mai puțin caracteristice :

— dilatații canaliculare moniliforme și cu zone de stenoză ;
— sărăcirea colateralelor ;
— dilatații și derivații axiale ale canalelor Wirsung și Santorini ;
— calcificări pancreatice.

Scanned with OKEN Scanner

Prin PCRE se evidențiază și obstacolele canaliculare ce produc compresie extrinsecă și/sau obstrucția intraluminală (pseudochiste, calcificări, fibroze mutilante, neoplasme intracanaliculare).

PCRE este singura explorare în măsură să izoleze, din cadrul larg al pancreatitelor cronice, forma de pancreatită obstructivă ce poate beneficia de tratament chirurgical.

PCRE, în pancreatitele cronice atrofice, vizualizează canalele principale ce se pot menține dilatate, dar sunt angulate și amputate pe alocuri. Canalele laterale sunt mult reduse numeric, astfel încât „pancreatograma" apare uneori reprezentată doar de Wirsung și 2—3 colaterale.

PCRE are și calitatea deosebită de a evidenția dacă o imagine chistică are legătură cu arborele canalicular. Se diferențiază astfel un chist prin ectazia și dilatarea canalelor de gr. II datorită unui obstacol intraluminal de un pseudochist (provenit din necroza țesutului pancreatic) ce este conectat, prin fistulă, la sistemul canalicular. Aceste precizări permit individualizarea tratamentului : chirurgie sau puncție cu drenajul cavității chistice.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC ÎN PANCREATITELE CRONICE

Diagnosticul episodului acut de digestie tripsică

Clinic :
— Sindrom dureros (abdomen acut) asociind
— Sindrom subocluziv, febră și, eventual,
— Stare de șoc.
Laborator :
— Sindrom enzimatic : amilazemie și amilazurie ↗ ;
— Sindrom biologic inflamator :
  — VSH ↗ , fibrinogen ↗ ;
  — leucocitoză ;
— Dg. factorilor etiologici metabolici :
  — hiperlipemie tip I, IV, V ;
  — fier seric ↗ ;
  — Ca seric ↗ .

Ex. ecografic
Ex. tomocomputerizat
} reținaspecte ce sunt aceleași cu cele din pancreatitele acute.

Diagnosticul condițiilor etiopatogenice probabile

— Litiaza colecistocoledociană ←— Ex. ecografic.
— { Ulcere postbulbare ;
  Oddite stenozante, ampulom ←— Ex. gastroduodenoscopic.
— { S. ansă aferentă. ;
  Diverticulii duodenali.

Scanned with OKEN Scanner

Desigur că în etapa de digestie tripsică nu se pot efectua și alte explorări (radiologia sau pancreatocolangiografia retrogradă endoscopică) pentru a elucida și alți factori cauzali.

După rezoluția episodului acut se vor efectua explorări ce urmează a răspunde la următoarele **întrebări :**

1) *Este o pancreatită acută recurentă sau o pancreatită cronică* cu episoade de digestie tripsică ?

Se efectuează :

a) *testele funcționale* pancreatice care vor permite a stabili diagnosticul de Sindrom de insuficiență pancreatică exocrină — sindrom asociat pancreatitelor cronice. Din acest punct de vedere, ca și cel al evoluției, există o clasificare clinico-funcțională a pancreatitelor ;

b) *explorările imagistice :* examenul ecografic, examenul tomocomputerizat, pancreatocolangiografia retrogradă pe cale endoscopică evidențiază modificări caracteristice pentru pancreatitele cronice și care lipsesc în cele acute.

2) *Pancreatita cronică este de tip :*

a) Obstructiv ?

b) Calcifiant ?

c) Inflamator ?

Aceste precizări sunt obținute tot prin explorările imagistice amintite, ca și prin ex. radiologic ce evidențiază calcificările. Valoarea practică constă în necesitatea depistării formei obstructive ce beneficiază de tratament chirurgical.

Diagnosticul tumorilor pancreatice asociate sau care au produs pancreatita

Din punct de vedere practic, diagnosticul tumorilor pancreatice este dificil, cu atât mai mult cu cât sunt mai frecvente în pancreatitele cronice.

Tumorile pancreatice pot produce episoade de pancreatită identice cu episoadele evolutive ale pancreatitelor cronice sau pancreatite recurente.

Tehnicile endoscopice (pancreatocolangiografia retrogradă) au adus un aport substanțial în depistarea neoplasmelor pancreatice prin :

— vizualizarea arborelui canalicular ;

— vizualizarea obstacolului tumoral ;

— recoltarea prin cateterizarea Wirsungului de suc pancreatic în care se determină raportul CA (antigen carbohidrat) 19—9/proteine și lactoferină/lipază. La fel de importantă pentru diagnosticul precoce este cercetarea markerilor serici tumorali.

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ PANCREATICĂ

Definiție

Sindromul de insuficiență pancreatică cuprinde simptome digestive și extradigestive datorate carenței sucului pancreatic în lumenul duodenal.

Scanned with OKEN Scanner

CLINICA

Manifestările clinice sunt variate și produse atât de absența de bicarbonați pancreatici, cât și de deficitul secreției enzimatice. Astfel consecințele sunt :

— carența de bicarbonați ⟶ HCl nu este neutralizat și lumenul duodenal ⟶ ulcer duodenal ;

— carența de enzime ⇢ sindromul de maldigestie.

PATOGENIE

Secreția bilei în hepatocit este continuă, urmată de eliminarea prin polul biliar și de scurgerea ei în canalicule, ce ulterior alcătuiesc cele două canale hepatice.

Secreția enzimatică a celulei acinoase pancreatice este stocată interdigestiv, în granulele de zimogen, și este *eliberată* în canalele colectoare, în timpul digestiei duodenale, de către colecistokinina (CCK) duodenală.

Dacă aceiași acini sau numai canalele colectoare secretă bicarbonații (secreție stimulată de secretină) este mai puțin important. Important de reținut este faptul că această secreție de bicarbonați are un efect de „spălare" a lumenului canalelor colectoare, ce propulsează secreția acinilor, ce conțin enzime.

Diferențele acestea sunt importante în înțelegerea insuficienței pancreatice, ce poate interesa secreția enzimelor izolat (în afecțiuni ce lezează acinii) sau preferențial secreția de bicarbonați. Deci pot exista insuficiențe pancreatice selective, sau amândouă secrețiile pot fi deficitare concomitent.

Cunoașterea structurii sistemului canaliculelor ce secretă bila, ca și a anatomiei și funcției sfincterului Oddi poate explica diferențele între insuficiența secretorie și cea excretorie.

Canalele excretorii biliare sunt dotate cu aparate sfincteriene ce pot favoriza sau bloca scurgerea bilei.

Prin canalul cistic colecistul este conectat la sistemul canalelor excretoare. Sistemele sfincteriene pot favoriza scurgerea bilei spre sau din colecist. Aceasta constituie pe de o parte rezervorul ce acceptă interprandial și „aspiră" secreția bilei (ea este continuă), iar pe de altă parte prin contracție facilitează evacuarea bilei în duoden, din canalul comun și coledoc concomitent cu conținutul său propriu (bila B).

Acest mecanism este „controlat" de sistemul sfincterian ce se închide și se deschide sub stimuli eliberați de enterohormonii secretați în momentul digestiei duodenale. Deci există o sincronizare perfectă ce asigură eliberarea bilei în D_2 (fig. 89).

Pancreasul nu prezintă o asemenea organizare a sistemului canalelor colectoare excretoare.

Structura pancreasului exocrin este similară cu a altor glande exocrine adenomatoase (ex. gl. salivare), deci există acini ce-și devarsă secreția în canale colectoare. Toate aceste canale colectoare sunt afluenții canalului Wirsung și Santorini.

Scanned with OKEN Scanner

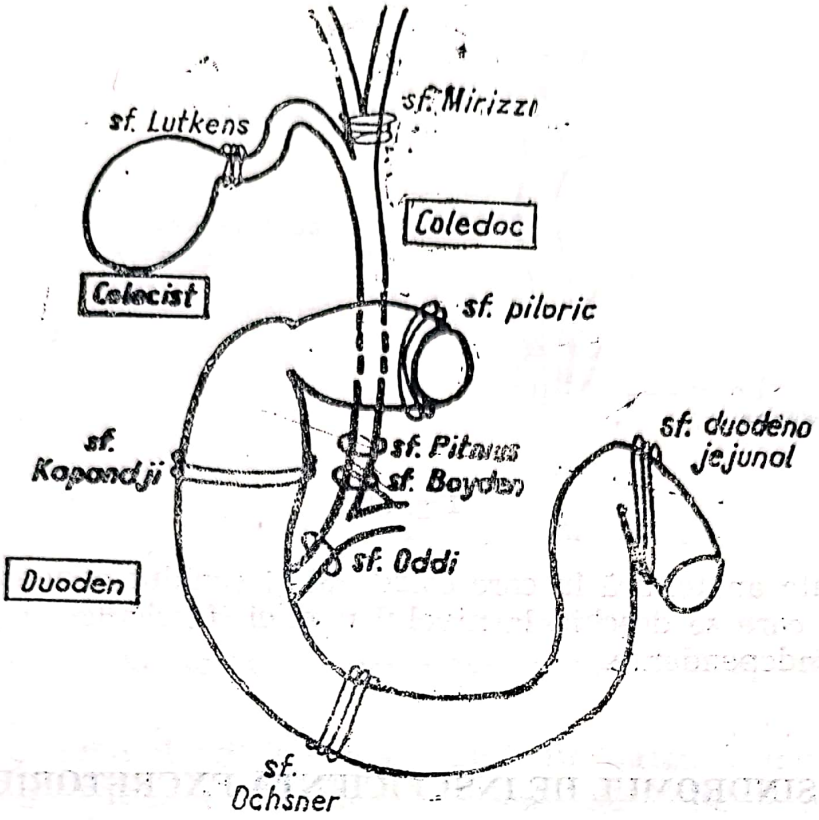


Fig. 89.

Uneori canalul Wirsung și coledocul constituie un canal comun ce se deschide la vârful papilei Vater. Atât coledocul cât și wirsungul au fascicule musculare ce înconjoară porțiunea lor terminală iar papila Vater are de asemenea o structură musculară circulară — sfincter Oddi. În porțiunea intraduodenală a coledocului, sfincterul său și cel al canalului Wirsung sunt foarte apropiate și au fascicule comune cu sfincterul Oddi. Această structură, cât și faptul că sfincterul Oddi se deschide și închide concomitent cu mișcările peretelui duodenal asigură scurgerea sucului pancreatic și a bilei sincronizat cu digestia duodenală. Se produce astfel o mixică intimă a acestor sucuri cu conținutul duodenal, ce este mobilizat prin mișcări de brasaj (fig. 90, 91).

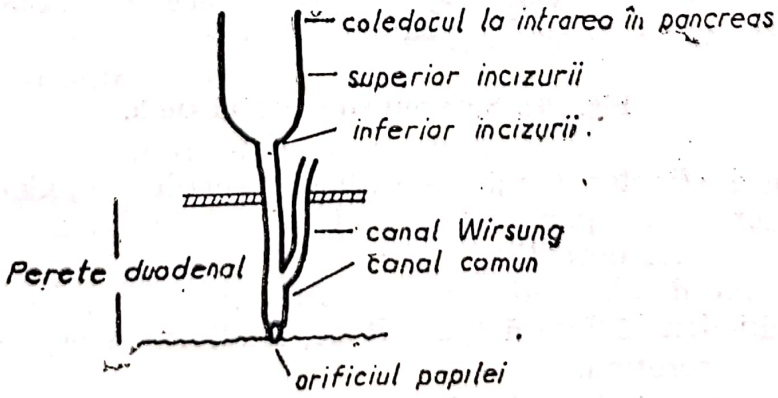


Fig. 90.

Scanned with OKEN Scanner

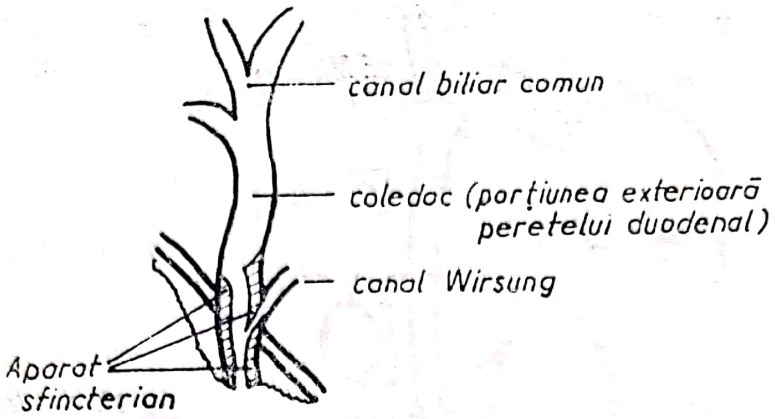


Fig. 91.

În varianta anatomică în care coledocul și canalul pancreatic au orificii separate, care se deschid la nivelul papilei, fasciculele musculare circulare sunt independente.

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ EXCRETORIE

Etiopatogenie

A. Disfuncții ale sistemului sfincterian pot conduce la următoarele anomalii :

— Spasm Oddi :
— refluxul sucului pancreatic în coledoc —→ colecistită acută ;
— refluxul bilei în canalul Wirsung —→ pancreatită acută (fig. 92) ;

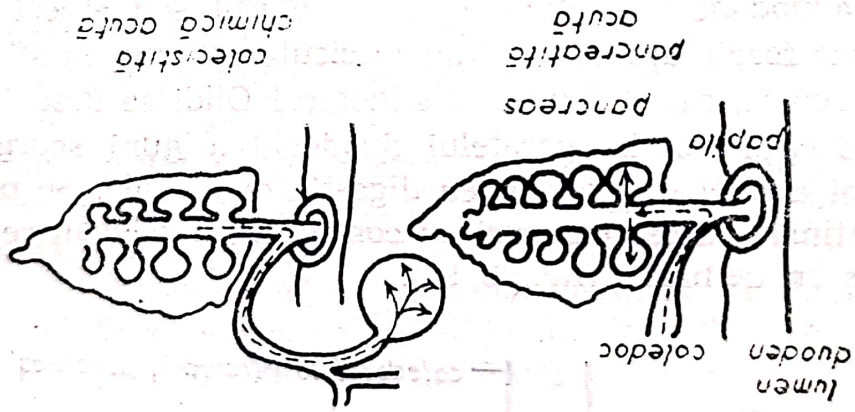


Fig. 92. Spasmul sfincterului Oddi.

— Relaxare sfincter Oddi — refluxul sucului duodenal în canalul Wirsung cu consecințe pancreatită acută și colecistită acută (fig. 93). De obicei cauzele acestor dereglări sunt :

1) *Afecțiunile duodenului* alterează secreția enterohormonilor.

Mucoasă duodenală lezată (parazitoze, iradieri, ulcer) —→ secreție scăzută de CCK și secretină.

Scăderea secreției de enterohormoni are drept consecință o insuficiență exocrină pancreatică deși anatomic și funcțional acesta este indemn.

Scanned with OKEN Scanner

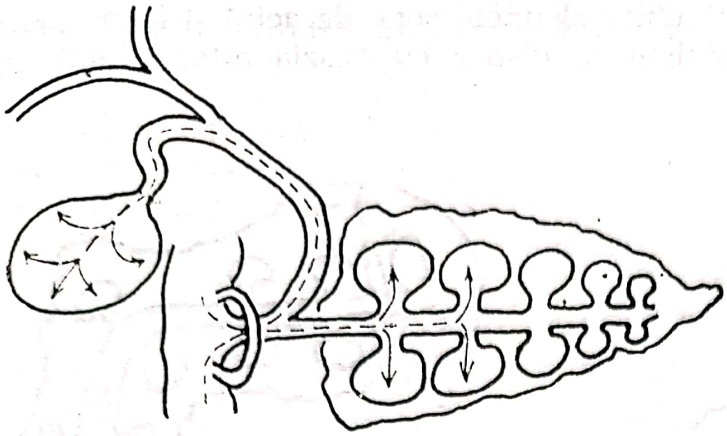


Fig. 93. Relaxarea sfincterului Oddi.

2) *Alterarea compoziției bilei.* Bila litogenă sau infectată poate bloca sfincterul Oddi sau inflama, cu consecințe :

— imediate, —→ reflux biliar intrapancreatic —→ pancreatite acute ;

— tardive —→ Oddite scleroase —→ reflux duodenal în coledoc și Wirsung.

3) *Postvagotomie* dereglările aparatului sfincterian se datorează eliberării scăzute a CCK și a secretinei, care sunt stimulate de nervul vag.

B. Sindrom obstructiv :

1. *Ampulomul Vaterian,* tumorile coledocului terminal.

2. *Odditele,* indiferent de factorii etiologici ce le-au produs, devin obstacole în excreția sucului pancreatic.

3. *Calcul inclavat* în coledoc sau în ampulă.

4. *Afecțiuni duodenale* (polipi, tumori) au efect de obstacol.

Acestea explică noțiunea de insuficiență excretorie, în timp ce secreția este normală cantitativ și calitativ.

Există situații când insuficiența excretorie se însoțește și de insuficiență secretorie. De exemplu, pancreatitele cronice asociate unor obstacole intraluminale (tumori canaliculare, litiază biliară) sau extraluminale tumori cefalice, calculi coledocieni cu obstrucție incompletă). De obicei aceste cazuri se încadrează din punct de vedere al evoluției în formele obstructive ale pancreatitelor cronice, iar dacă ne referim la clasificarea clinică evolutivă și pe criterii funcționale, intră în categoria pancreatitelor cronic recurente.

C. Variante ale poziției pancreasului. Acestor disfuncții ale aparatului sfincterian trebuie să le adăugăm și multiplele variante anatomice ale poziției pancreasului și în special deschiderea unghiului dintre corpul pancreasului și coada acestuia.

Astfel, când pancreasul are o poziție orizontală, scurgerea secreției este favorizată.

În situația opusă, deci când coada are o orientare descendentă sau ascendentă, acinii din aceste zone drenează dificil. Uneori secreția stagnează

Scanned with OKEN Scanner

în canalele colectoare și dilată chiar și unele zone de acini și astfel apar ecografic imagini de pseudochiste ce dispar cu ocazia altor examinări (fig. 94, 95).

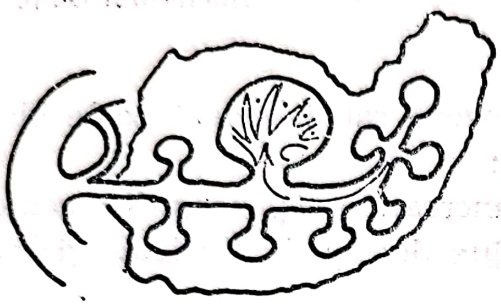


Fig. 94. Variante anatomice ce influențează excreția sucului pancreatic : pancreas cu coadă ce ascensionează. „Chist : corporeal — zonă aciniară dilatată + canal colector.

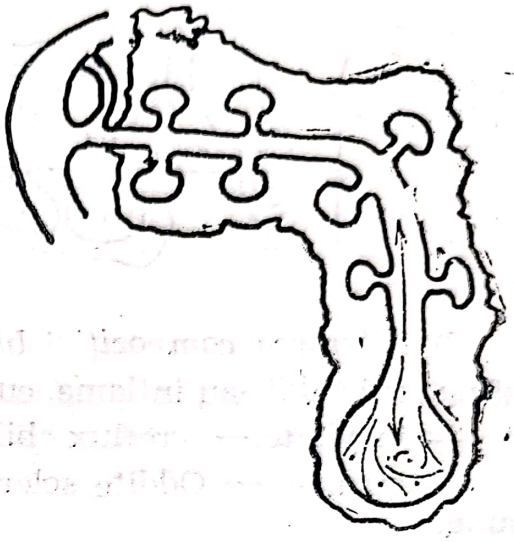


Fig. 95. Variante anatomice ce influențează excreția sucului pancreatic : pancreas cu coadă descendentă. „Chist" caudal — zonă acinară dilatată + canal colector.

Aceste dilatări canaliculare ca și ale teritoriilor acinoase, drenate de canalele colectoare, trebuie totodată bine investigate (PCRE), pentru a exclude eventualele obstacole intraluminale, ce creează ecografic același aspect.

Insuficiența excretorie este de fapt un diagnostic ce presupune următoarele etape :

1) probe de funcție secretorie pentru enzime și bicarbonați care exclud sindromul de insuficiență pancreatică (sunt normale) ;

2) explorări imagistice ce evidențiază *sediul* sau *cauza* excreției deficitare (ex. TC, PCRE).

SINDROMUL INSUFICIENȚEI PANCREATICE SECRETORII

Sindromul de insuficiență pancreatică secretorie este mai bine conturat și cuantificat prin probele de funcție.

Însoțește următoarele categorii de afecțiuni :

1. Pancreatite cronice avansate cu importantă distrucție a acinilor secretori.

2. Lipsa unei stimulări eficiente prin :

a) substanțe enterohormoni :

— enterokinaza
— CCK
— secretina

} afecțiuni ale mucoasei duodenale ;

Scanned with OKEN Scanner

b) deficitul cantitativ al acizilor biliari în lumenul duodenal, ce acționează enterokinaza :
— hepatociroze ;
— oddite scleroase ;
— ictere colestatice prelungite ;
c) status post-vagotomie.

PANCREAS — INTERRELAȚII CU SINDROAME ȘI AFECȚIUNI DIGESTIVE

Tubul digestiv cu glandele sale anexe (pancreasul și ficatul) constituie aparatul care asigură aportul principiilor alimentare nutritive ce conțin energia necesară funcționării tuturor proceselor ce caracterizează organismul viu.

Etapele prin care se realizează acest complex proces pot fi schematizate în procese digestive, procese absorbtive și procese de depozitare ce au loc în compartimente (zone) specializate.

Anatomic, toate aceste compartimente sunt conectate. Din lumenul intestinului (locul digestiei), vilozitățile absorb principiile rezultate din scindări enzimatice, iar prin capilarele portale ca și prin limfaticele din axul vilozităților, aminoacizii, acizii grași și monozaharidele ajung în ficat, țesutul, muscular și țesutul adipos.

ENTEROHORMONII

Complexitatea interacțiunilor între procesele absorbtive și cele de depozitare poate fi înțeleasă numai în contextul cunoașterii acțiunii enterohormonilor. Aceștia :

1. Conectează funcțiile diverselor segmente ale tractului digestiv (axul enteroenteral). Exemplu — gastrina antrală accelerează golirea gastrică și stimulează secreția bilei și cea exocrină pancreatică, pregătind astfel digestia duodenală.

2. Stimulează secreția endocrină pancreatică (axul enteroinsular), astfel încât hormonii secretați în sânge să-și poată exercita acțiunea asupra substanțelor absorbite introducându-le în depozite sau în ciclurile metabolice.

3. Influențează digestia stimulând sau activând secreția exocrină pancreatică și cea a bilei.

4. Facilitează absorbția acționând asupra enterocitului.

Unele segmente ale tubului digestiv intervin direct în absorbție sau digestie. Astfel, intestinul este locul absorbției. Pancreasul, prin secreția sa exocrină, are rol major în digestie.

Stomacul și duodenul prin enterohormoni (deci indirect) modifică secreția pancreatică exocrină, deci digestia.

Prin secreția GIP și de somatostatină, stomacul și duodenul modelează absorbția intestinală.

Pancreasul prin secreția hormonilor endocrini eliberați în sânge intervine în depozitarea principiilor alimentare absorbite (fig. 96).

Scanned with OKEN Scanner

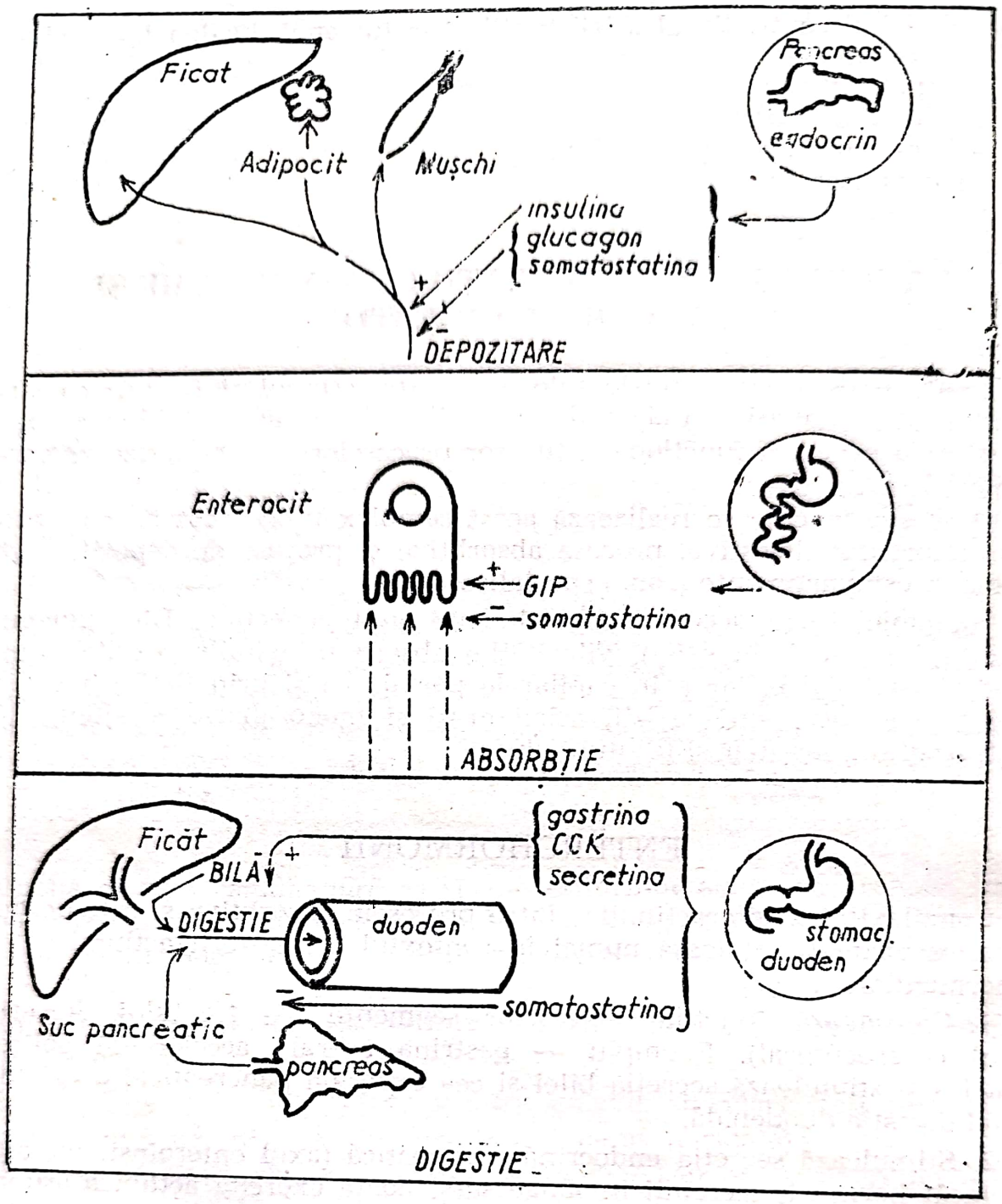


Fig. 96. Pancreas. Conexiuni endocrino-enterale.

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ PANCREATICĂ

Acest sindrom din afecțiunile pancreasului prezintă două categorii de alterări :

1) scăderea secreției exocrine s. maldigestie —→ ce produce alterarea digestiei —→ s. malabsorbție + s. diareic cronic ;

2) scăderea secreției endocrine —→ diabetul zaharat ce produce alterarea etapei de depozitare a produșilor nutritivi.

Scanned with OKEN Scanner

Prin sindromul de insuficiență pancreatică, pancreatitele cronice se relaționează cu alte afecțiuni digestive, intestinale, bilioduodenale și hepatice (fig. 97).

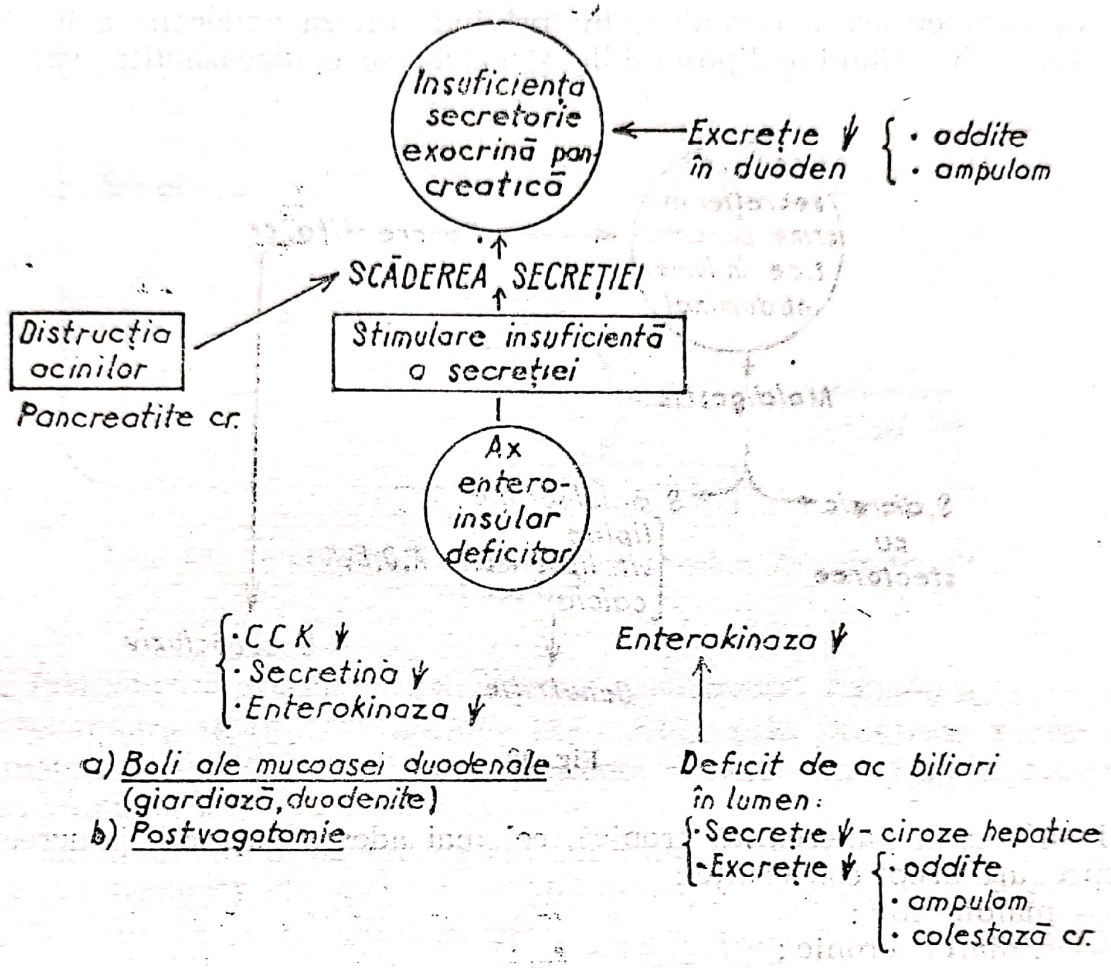


Fig. 97. Interrelații pancreatită cronică — afecțiuni ale duodenului, papilei, căilor biliare și ale ficatului.

Cauzele sindromului de insuficiență pancreatică nu se rezumă la pancreatitele cronice, ci cuprind și :

— afecțiuni duodenale, biliare și hepatice ;

— deficiența stimulării axului entero-insular (vagotomia).

Consecințele sindromului de insuficiență pancreatică sunt multiple : sindrom diaretic cronic, s. malabsorbție. Ele pot fi produse și de afecțiuni intestinale.

Afecțiunile pancreasului influențează atât procesele digestive cât și motilitatea intestinală.

Insuficiența pancreatică cronică exocrină (carența secreției în lumen) produce maldigestie cu consecință malabsorbție și denutriție.

Sindromul de malabsorbție din bolile pancreasului interesează toate principiile nutritive (glucide, lipide, proteine), dar pentru proteine și glucide există enzime în enterocit ce le poate scinda până la monozaharide și acizi aminați ce pot fi absorbiți.

Activitatea scăzută a lipazei pancreatice nu este compensată de enzimele enterocitului și de aceea scindarea trigliceridelor în acizi grași și glicerol (principii ce se pot absorbi) este deficitară.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, secundar maldigestiei, apare malabsorbția lipidelor, a vitaminelor liposolubile și a calciului, concomitent cu un sindrom diareic cronic cu caractere de steatoree.

În timp se constituie și denutriția, deoarece sunt depășite posibilitățile de compensare a organismului privind sinteza endogenă a lipidelor, iar stocul de vitamine liposolubile și calciu se epuizează (fig. 98).

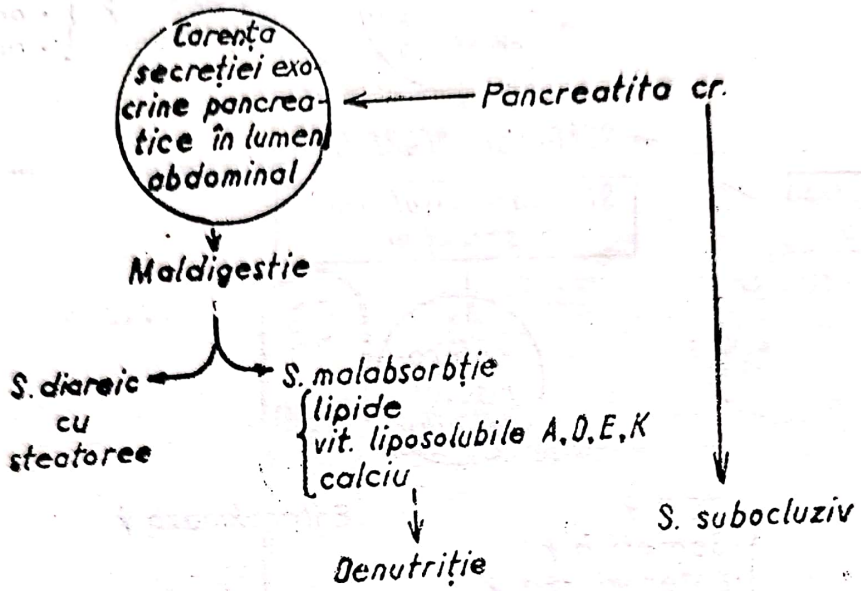


Fig. 98.

Insuficiența pancreatică cronică, cel mai adesea expresia pancreatitei cronice, are drept consecințe :

— maldigestie ;
— s. diareic cronic ;
— malabsorbție.

Sindromul diareic cronic și s. de malabsorbție apar și în multe alte afecțiuni digestive ce interesează intestinul subțire (fig. 99) și colonul, cât și extradigestive, deci nu sunt caracteristice pancreatitelor cronice.

Pe de altă parte, *s. de malabsorbție* ca și cel de exsudație proteică intestinală (de cauze digestive și extradigestive) se însoțesc de o scădere a sintezei enzimelor pancreatice. Astfel, pancreatita cronică poate evolua ca s. de malabsorbție ca și multe alte afecțiuni de care trebuie diferențiată, iar s. de malabsorbție poate produce insuficiența secreției exocrine prin deficitul proteic.

Atât pancreatita cronică cât și cea acută se însoțesc de *sindrom subocluziv*. De obicei s. subocluziv semnează boli intestinale ce evoluează cu stenoze inflamatorii sau neoplazice.

Sindromul de malabsorbție și cel de exsudație proteică au drept consecință carența de proteine și indiferent de afecțiunile cauzale, se însoțesc de o scădere a sintezei enzimelor pancreatice.

Insuficiența secreției exocrine a pancreasului, deci carența în lumenul duodenului apare prin două mecanisme :

1. *Insuficiența de excreție* datorată unor obstacole la nivelul sfincterului Oddi sau al ampulei Vater, prin afecțiuni ale papilei (oddite, ampulom Vaterian, calcul inclavat) ;

Scanned with OKEN Scanner

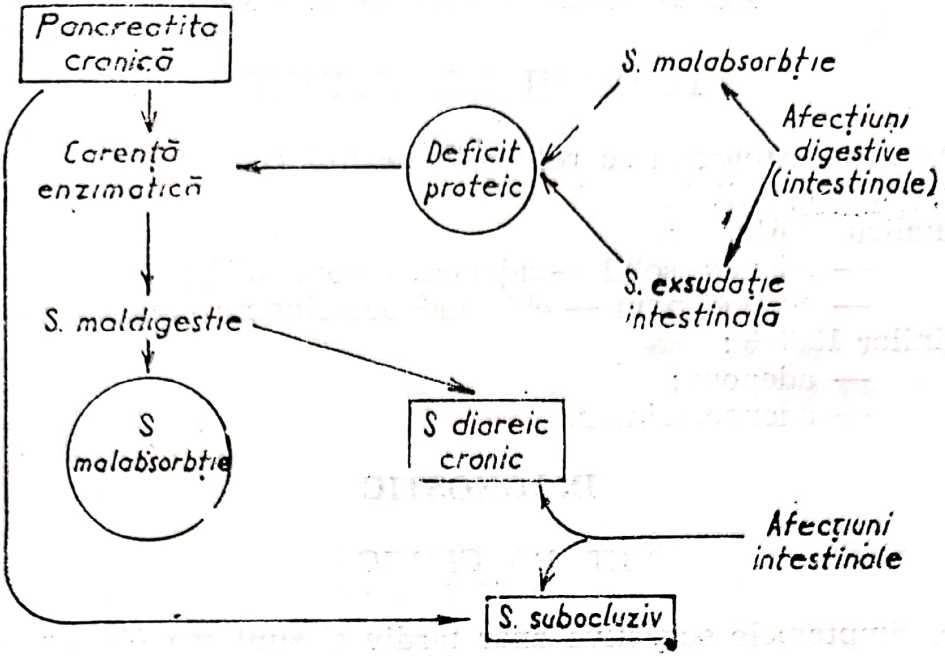


Fig. 99. Interrelațiile pancreatitei cronice cu afecțiunile intestinului.

2. *Insuficiența secretorie* (sindromul insuficienței pancreatice cronice) este secundară distrucției acinilor pancreatici prin progresia proceselor inflamatorii cronice. De aceea insuficiența pancreatică cronică însoțește pancreatitele cronice.

În unele afecțiuni ale *mucoasei duodenale* (duodenite parazitare, duodenite postiradieri), eliberarea colecistokininei, a secretinei este defectuasă și astfel stimularea secreției exocrine pancreatice va fi deficitară. Aceleași afecțiuni se însoțesc de o scădere a enterokinazei ce are rol în activarea tripsinei.

Se consideră în aceste situații că insuficiența pancreatică se datorează deficienței axului enteropancreatic.

Acizii biliari, prin enterokinază, activează sucul pancreatic în lumenul duodenului.

Carența acizilor biliari, datorată fie unui *deficit de sinteză* (ciroze hepatice) fie unui *deficit de excreție* (oddite, ampuloame, colestaza cronică), va avea drept consecință o activare insuficientă a enterokinazei și deci a enzimelor pancreatice.

Aceste afecțiuni ale duodenului, papilei, căilor biliare și hepatice evoluează deci cu o insuficiență pancreatică exocrină ce poate fi corectată (și necesită a fi corectată) cu substituție enzimatică pentru a preveni maldigestia și malabsorbția ce adaugă verigi patogenice noi și complică evoluția.

Pe de altă parte aceste afecțiuni pot asocia și pancreatite cronice cu insuficiență secretorie, astfel încât uneori sunt necesare probe complexe ale funcției pancreatice exocrine cu stimulare pentru a putea cuantifica rezerva funcțională anatomică reală.

Scanned with OKEN Scanner

TUMORILE PANCREASULUI

TUMORILE EXOCRINE

Clasificarea histologică se referă la țesutul ce dezvoltă tumora.
Derivate din epiteliul :
— canalicular 81,6% :
— adenom solid — adenocarcinom solid ;
— chistadenom — chistadenocarcinom ;
— acinilor 13,3% :
— adenom ;
— adenocarcinom.

DIAGNOSTIC

ETAPA CLINICĂ

Clinic, simptomele sugestive apar tardiv și sunt manifestări ale complicațiilor de vecinătate corelate parțial cu tipul histologic și topografia tumorii. Astfel s-a constatat că :

1. *Tumorile intracanaliculare* sunt compresive și obstructive și produc :

— icter colestatic (compresia coledocului) + angiocolită ;

— durere exacerbată postalimentar, deoarece obstrucției incomplete a canalului pancreatic i se adaugă hipersecreția produsă de stimulii alimentari. Astfel, în lumenul canalelor excretorii pancreatice și în interiorul acinilor se produce distensie ce are ca expresie durerea postprandială ;

— durerea în decubit dorsal prin invazia peritoneului posterior și compresia plexului nervos solar.

2. *Tumorile acinoase* produc mai frecvent tromboze venoase.

Piletromboza se manifestă cu epigastralgie, stare febrilă, ascită hemoragică, dezvoltarea varicelor esofagiene și splenomegalie.

Tromboza venei splenice este caracterizată prin dezvoltarea, după un episod de dureri epigastrice însoțit de febră, a unei splenomegalii de stază congestivă.

Spre deosebire de piletromboză, tromboza venei splenice nu se complică cu ascită și nici nu se dezvoltă varice esofagiene.

Semnul comun dar tardiv este scăderea ponderală ce ajunge la cașexie.

Diagnosticul „precoce" al tumorilor pancreatice este elocvent dacă se reține câteva date de etiopatogenie privind oncogeneza pancreatică.

De obicei tumorile se dezvoltă asimptomatic, la bolnavi cu pancreatită cronică.

Acest fapt de observație este important din punct de vedere al clinicianului, deoarece bolnavii se prezintă cu simptomatologia *insuficienței pancreatice* (maldigestie) asociată pancreatitei cronice. Tumorile ce evoluează intracanalicular produc episodic obstrucții, ce se însoțesc de pancreatite recurente. Deci o pancreatită cronică poate masca evoluția unui neoplasm pancreatic. Pe de altă parte pancreatita recurentă poate fi provocată de un neoplasm mic ce se dezvoltă intracanalicular și produce obstacol intermitent.

Scanned with OKEN Scanner

Etapa clinică a diagnosticului reține aceste simptome polimorfe ce pot fi totuși sugestive.

Cel mai ades, bolnavii cu maldigestie-malabsorbție prezintă episodic pancreatite recurente, angiocolite pasagere.

Alteori, simptomatologia este cea a litiazei colecistice, frecvent asociată neoplasmelor pancreatice.

Obstrucția intermitentă a coledocului terminal, în pancreatitele cronice și neoplasmele cefalice, poate, prin stază în căile biliare, să favorizeze litogeneza.

Din punct de vedere practic, asocierea litiazei colecistice, angiocolită, în lipsa unui calcul obstructiv, poate fi sugestivă pentru neoplasm pancreatic ce apare în cursul pancreatitei cronice, și a cărei evoluție o poate și întreține.

Obstacol intermitent Compresia coledocului ←— prin { *Pancreatită cefalică* ↓ ↑ *Neoplasm pancreatic*

→ *Litogeneza* este favorizată de obstacol pe coledocul terminal —→ stază —→ litiază colecistică

→ *Angiocolita* semnalează neoplasmul pancreatic

→ *Pancreatite recurente*

Ceea ce este comun acestor situații este *sindromul de insuficiență pancreatică cronică* cu maldigestie-malabsorbție, clinic manifest cu scădere ponderală, scaune steatoreice și hipovitaminoze A, D, E, K, deficiență calcică.

Nu sunt cunoscute o serie de date ce țin de oncogeneză și, în primul rând, care este intervalul de timp de la debutul proliferării neoplazice și până la momentul când tumora devine simptomatică.

Foarte probabil aceasta evoluează lent și insidios iar în cursul evoluției prezintă obstrucții intermitente prin compresia zonei coledociene cu traiect intrapancreatic. Consecințele acestei compresii intermitente și incomplete în stadiile mai precoce ale dezvoltării procesului tumoral sunt, pe de o parte, angiocolite recurente și, pe de altă parte, litiaza colecistică favorizată de staza incompletă (fig. 100).

În faze mai avansate când tumora este mai voluminoasă tabloul clinic este cel al complicațiilor.

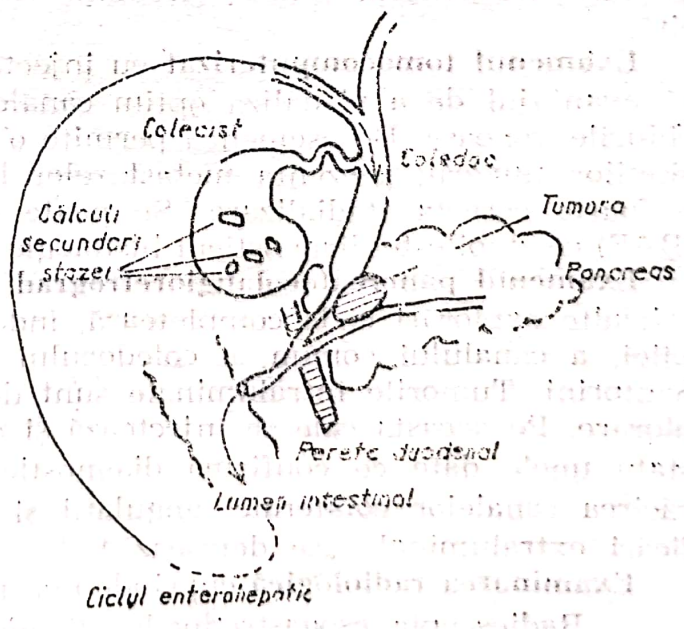


Fig. 100.

Tumorile cefalice pancreatice prin compresia coledocului produc cel mai adesea icter colestatic (colestază extrahepatică) cu distensia veziculei biliare (semnul lui Courvoisier — Terrier).

Tumorile ce invadează vena portă sau vena splenică vor produce tromboze venoase manifestate, astfel :

— Tromboza venei porte asociază ascită, varice esofagiene (circulație colaterală) ce se complică adesea cu hemoragii digestive, și, splenomegalie de stază.

— Tromboza venei splenice se însoțește de splenomegalie congestivă ; lipsa varicelor esofagiene și nu se dezvoltă ascita.

ETAPA DE LABORATOR

Diagnostic :

1) Episod de digestie triptică. Amilaze crescute ;

2) Diagnosticul angiocolitei ;

3) Diagnosticul insuficienței pancreatice. Probele funcționale pancreatice sunt alterate.

Markerii tumorali (antigenul caricinoemrionic = CEA ; N = 2,5 mg/ml):

— pancreatita cronică = 18,7 mg/ml ;

— Cancer pancreas = 109 mg/ml ;

— CA = 19,9 mg/ml.

EXPLORĂRI IMAGISTICE

Examenul ecografic

— Semnele pancreatitei cronice : dimensiuni pancreas reduse ; hiperecogen ; Wirsung dilatat ; calcificări.

— Tumora vizibilă : ± compresie sau obstrucție coledociană→ S. colestază extrahepatică ; ± tromboza venei porte și a v. splenice : dilatația trunchiului venos ; circulație colaterală ; splenomegalie ; ± ascită.

Examenul tomocomputerizat cu injectarea substanței de contrast oferă avantajul de a vizualiza optim canalele biliopancreatice cât și trunchiurile venoase. De asemenea permite o apreciere mai corectă a dimensiunilor tumorii, prezența metastazelor hepatice și ganglionare — deci o foarte corectă stadializare. Se poate efectua puncție-biopsie ghidată (BAF) ce stabilește diagnosticul histologic.

Examenul pancreatocolangioretrograd pe cale endoscopică nu exclude celelalte explorări ci le completează, îndeosebi evidențiind patologia papilei, a canalului comun, a coledocului terminal, canalelor Wirsung și Santorini. Tumorile intraluminale sunt depistate optim prin această explorare. Pe această cale se injectează și canalele colaterale ; se pot constata unele date ce confirmă diagnosticul de pancreatită cronică : sărăcirea canalelor colaterale, angulații și amputări de canale, iar calcificări extraluminale „se detașează" de calculii intracanaliculari.

Examinarea radiologică cuprinde mai multe explorări :

— Radioscopia esogastroduodenală evidențiază lărgirea cadrului duodenal cât și amprentele exercitate de tumoră pe conturul intern.

Scanned with OKEN Scanner

— Duodenografia hipotonă completează imaginile cu detalii privind mucoasa duodenală pe care se pot evidenția indentațiile produse de tumoră pe conturul intern și stenoze.

— Colangiografia i. v. evidențiază :

— deformarea coledocului retropancreatic (tip IV și V) și dilatarea supraiacentă ;

— dilatarea coledocului și a căilor biliare intrahepatice + distensia vezicii biliare = semn Courvoisier — Terrier.

Scintigrama cu seleno-metionină este un examen astăzi mult mai rar practicat, dar ea poate evidenția imaginea lacunară produsă de tumora ce nu fixează radiotrasorul.

TUMORILE ENDOCRINE

Deși întâlnite cu o frecvență rară, tumorile endocrine ale pancreasului se însoțesc de tablouri clinice dramatice și complexe, necesar a fi recunoscute deoarece beneficiază de tratament.

Celulele insulinice beta au o poziție centrală în insulele pancreatice și sunt înconjurate de celule A, D și celulele PP.

Cele mai frecvente tumori endocrine sunt insulinoamele (70—75%), urmate de gastrinoame 20%, vipoame 3—4%, glucagonoame 1%. Somatostatinoamele sunt foarte rare.

Caracteristicile acestor tumori sunt :

— apartenența celulelor la sistemul neuroendocrin difuz și proprietatea de a produce hormoni polipeptidici și de a secreta amine biogene din precursori încorporați (APUD — Amine Precursor Uptake and Decarboxilation) ;

— tumorile, local, au de regulă volum redus dar, prin penetrarea celulelor tumorale în profunzime, metastazează în limfoganglioni și la distanță, precoce ;

— tumorile secretă substanțe-hormoni ce trec în circulație și produc tablouri clinice foarte polimorfe ;

— diagnosticul este sugerat de valorile foarte mari ale hormonilor în ser detectați prin tehnici RIA ;

— evidențierea tumorii necesită arteriografia și deseori examinare tomocomputerizată ;

— celulele acestor tumori, pentru a fi identificate, necesită tehnici speciale de colorație.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL TUMORILOR ENDOCRINE

Gastrinom : — secreție gastrică acidă ↗ ↗ ↗ DAB ⩾ 15 mEq/l — gastrina plasmatică ↗ ↗ (N = 80—120 pg/ml) — test de provocare cu secretină
Vipom — secreția gastrică acidă ↙ GIP — potasiul seric ↘ (3—2 mEq/l) + VIP — VIP plasmă ↗ (N = 20—200 pg/ml)

Scanned with OKEN Scanner

Somatostatinom : — secreția gastrică și pancreatică exocrină ↙↙↙ — glucoză plasmă + urină ↗↗ — somatostatina plasmatică ↗
Carcinoid : — serotonina serică ↗↗ — 5 HIAA urină ↗↗ (500—1000 mg)
Insulinom : — insulina plasmatică ↗↗ (N = 20—25 u. i./ml) — teste de provocare : + { — tolbutamid; — glucagon — glicemia „à jeun" < 45 mg%
Glucagonom : — glicemia „à jeun" ↗ — glucagon plasmatic ↗ (N = 150 pg/ml)

S. Zollinger Ellison

Este produs de o tumoră pancreatică noninsulară ce secretă gastrina. Gastrinemia serică crescută induce hipersecreție gastrică prin stimulare directă asociat unui efect trofic direct asupra masei celulelor parietale gastrice.

Alt efect al secreției excesive de gastrină îl reprezintă creșterea volumului secreției gastrice, duodenale, biliare și pancreatice. Această creștere depășește posibilitățile de absorbție a intestinului subțire și astfel se explică sindromul diareic cronic. Acesta este mecanismul principal al sindromului diareic. Se mai adaugă și alte anomalii. Astfel, pH scăzut al sucului gastric produce o inactivare a enzimelor pancreatice (lipaza, proteaza, amilaza), cât și o precipitare a sărurilor biliare. Ambele mecanisme au drept consecință un sindrom de maldigestie cu steatoree.

Pe de altă parte, s-a demonstrat că HCl în exces în jejun are efect nociv asupra mucoasei absorbtive, produce leziuni ce explică malabsorbția apei, a electroliților, acizilor aminați și acizilor grași. Astfel, sindromul diareic cronic asociază sindrom de maldigestie și malabsorbție.

Excesul de acid clorhidric este responsabil de dezvoltarea ulcerelor multiple. Astfel, tabloul clinic complet al s. Zollinger Ellison constă în ulcere multiple ce asociază sindrom diareic cronic cu malabsorbție.

S. Verner — Morrison (WDHA — Water, Diarrhoea, Hipokaliemia, Achlorhydria).

Este produs de o tumoră pancreatică non-betainsulară ce secretă VIP (vasoactive intestinal peptid).

Sindromul se mai poate numi holera endocrină.

Diareea secretorie este sindromul clinic pregnant, scaunele au aspectul urinei.

Impactul pe economia generală a organismului este sindromul de deshidratare, cu insuficiență renală funcțională și hipokaliemie marcată, Uneori apare și hipomagneziemia, ce explică tetania.

Scanned with OKEN Scanner

VIP acționează pe jejun producând o secreție excesivă de H_2O și electroliți. Acțiunea asupra colonului este tot o creștere a secreției, ceea ce explică hipokaliemia. VIP reduce și absorbția de H_2O și Na în colon. Acțiunea pe jejun produce o deshidratare intensă și secundar va crește aldosteronul seric. Acesta acționează asupra colonului și reduce efectul VIP.

Somatostatinomul

Este o tumoră pancreatică, cu celule *D*, ce secretă somatostatina.

Este de reținut că există și alte tumori, cu localizare extrapancreatică, ce pot secreta și somatostatina :

— carcinoidul intestinal (secretă serotonina + somatostatina) ;

— carcinomul medular al tiroidei (secretă calcitonina + somatostatina).

Somatostatina secretată are efecte complexe :

— Inhibă :

— absobția de H_2O + Na ⟶ exces de volum intraluminal ⟶ diaree ;

— secreția de HCl ⟶ anaclorhidrie ⟶ s. populare bacteriană patologică jejunală ;

— secreția pancreatică exocrină ⟶ steatoree ⟶ diaree ;

— Produce diabet zaharat.

Clinic : diabet zaharat + diaree + steatoree + litiază biliară sugerează somatostatinomul.

Insulinomul

Se dezvoltă din celule betainsulare.

Clinica a fost descrisă de Whipple. Se întâlnesc :

— hipoglicemii spontane ce survin mai ales matinal și sunt însoțite de reacții catecolice manifeste cardiovascular cu tahicardie iar nervos cu tremurături și anxietate, chiar tulburări psihice ;

— glicemia „à jeun" este ≤ de 40 mg% ;

— suprimarea simptomelor la administrarea parenterală a glucozei.

Diagnosticul se stabilește dozând insulina în plasmă.

Dozarea insulinei : se dozează insulina plasmatică timp de 3 zile. Valoarea absolută a insulinei are importanță mai mare decât a glicemiei concomitent.

Tipic pentru diagnosticul de insulinom este asocierea valorii mari a insulinei cu hipoglicemia marcată.

Teste de stimulare :

a) administrarea de glucagon — 1 mg i. v. în interval de 2' produce o creștere bruscă a glicemiei. Această creștere nu apare în hipoglicemiile de altă cauză ;

b) stimularea cu tolbutamid — 1 g i. v. determină creșterea marcată a glicemiei la 3—30 minute după administrare. Spre deosebire de acromegalie și obezitate, creșterile nu sunt proporționale cu valorile insulinemiei, ce se dozează în paralel.

Carcinoidul pancreatic

Este o tumoră ce secretă în principal serotonină. A fost descrisă inițial ca tumoră a intestinului, deoarece se localizează deseori pe intestinul subțire, pe cec sau apendice. Localizarea pancreatică este destul de frecventă.

Scanned with OKEN Scanner

Serotonina acționează :

— *asupra motilității intestinale,* pe care o accelerează, astfel că timpul de tranzit baritat de la stomac la cec este foarte scurtat. Uneori, datorită scăderii timpului de contact cu mucoasa absorbtivă, poate să apară malabsorbția ;

— *pe secreția intestinului.*

Clinic, sunt câteva caracteristici ce pot sugera carcinoidul intestinal :

1. Crize vasomotorii cu flash și hipotensiune ;
2. Crize de bronhospasm ;
3. Stenoza tricuspidă valvulară pulmonară, ce poate produce chiar insuficiența cardiacă dreaptă ;
4. Sindrom diareic cu scaune lichide, ce conțin alimente nedigerate de la prânzul precedent, urgente și explozive, „à jeun", post-prandial și dimineața precoce. Uneori nu sunt apoase, alteori pot avea aspectul de scaune steatoreice.

Carcinoidul metastazează în ficat ; metastazele regresează dacă se extirpă tumora primitivă.

Glucagonomul

Este o tumoră alcătuită din celule alfa ce secretă glucagon. Spre deosebire de insulinoame, ce sunt răspândite uniform în pancreas, glucagonomul este localizat de obicei la coadă.

Cel mai frecvent tumora este malignă și metastazează în ficat.

Clinic are o simptomatologie necaracteristică cu diabet zaharat modest ce asociază însă un simptom patognomonic — eritemul necrolitic migrator.

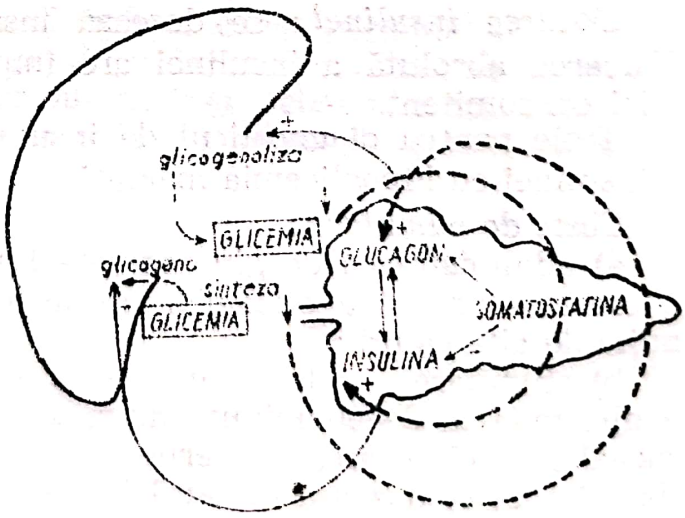
INTERRELAȚII PANCREAS — DIABET ZAHARAT

În pancreas se întâlnesc, alături de celulele beta secretoare de insulină, celule alfa ce secretă glucagon, și celule delta ce secretă somatostatina.

Între acești trei hormoni există interrelații fiziologice. Astfel, acțiunea insulinei (hormon hipoglicemiant) este contrabalansată de acțiunea glucagonului, ce este hiperglicemiant. Insulina, prin nivelul scăzut al glicemiei, crește secreția glucagonului.

Somatostatina are acțiune inhibitoare atât asupra insulinei cât și a glucagonului, iar glucagonul crește secreția somatostatinei.

Ipoteze mai vechi susțin că diabetul zaharat poate fi rezultanta unui dezechilibru, ce survine în secreția acestor hormoni (fig. 101).



– interrelații insulină ⟷ glucagon prin intermediul glicemiei

– somatostatina – acțiune inhibitoare pe ambii hormoni

Fig. 101.

Scanned with OKEN Scanner

Ipoteza unihormonală (Minkowsky și Merring) definește diabetul zaharat ca o boală datorată carenței unui singur hormon — insulina. Insulina are o acțiune de prevenire a creșterii glicemiei, prin creșterea utilizării periferice în ficat, țesut gras și mușchi. Celelalte acțiuni ale insulinei, glicogenoliza, gluconeogeneza, lipoliza și cetogeneza, nu pot explica în totalitate patogenia complexelor dereglări din diabetul zaharat și mai ales dezechilibrele metabolice.

Ipoteza bihormonală consideră în patogenia diabetului carența insulinei, dar și excesul secreției de glucagon. Glucagonul produce hiperglicemie prin gluconeogeneză și glicogenoliză și are intense efecte lipolitice și cetogenice.

Somatostatina, cel de al treilea hormon, acționează direct pe sinteza glucagonului și a insulinei și nu influențează producția hepatică și depozitarea glucozei.

— În condiții bazale glucagonul menține normoglicemia prin producția hepatică (glicogenoliza și gluconeogeneza), iar somatostatina inhibă sinteza glucagonului, deci previne creșterea excesivă a glicemiei.

— După ingestia de glucoză sau injectarea i. v., insulina menține normoglicemia crescând utilizarea periferică, iar somatostatina va inhiba insulina pentru a preveni hipoglicemia.

Etiopatogenia diabetului zaharat este foarte complexă. Cel mai adesea este greu de stabilit cauza inițială ce a declanșat afecțiunea, deși dozările în ser, prin tehnica modernă, apreciază nivelul seric al celor trei hormoni principali secretați. Totuși s-au conturat unele concepții ce concordă cu studiile de histologie pancreatică, efectuate „in vivo" prin biopsii ghidate (ecografic sau prin ex. TC).

I. Diabetul zaharat prin alterarea echilibrului între cei trei hormoni pancreatici implicați în glicoreglare

1) D.Z. prin leziuni inflamatorii (insulinită) sau tumorale intrapancreatice :

a) Leziuni inflamatorii distructive :

— celulele beta scăzute = D. Z. tip I caracterizat prin scăderea insulinei, creșterea secreției de glucagon și somatostatină ;

— celule delta scăzute = D.Z. tip II caracterizat prin creșterea secreției de insulină și glucagon.

b) Leziuni proliferative tumorale :

— tumori cu celule alfa = glucagonom ;

— tumori cu celule delta = somatostatinom.

2) D. Z. prin dereglarea axului enterohormonal extrapancreatic.

Atât GIP cât și somatostatina enterale acționează asupra insulinei pancreatice (ax enteroinsular) și produc hiperinsulinism, ulterior diabet zaharat.

II. Diabet zaharat pancreatopriv

Se dezvoltă prin scăderea țesutului pancreatic funcțional în pancreatite cronice, rezecții ale pancreasului etc.

Diabetul zaharat datorat dezechilibrului secreției celor trei hormoni ce intervin în reglarea glicemiei, de obicei este produs de leziuni intrapancreatice cel mai ades distructive secundar inflamației ce produce o

Scanned with OKEN Scanner

scădere a numărului de celule beta sau delta. Leziunile intrapancreatice proliferative tumorale ce secretă glucagon sau somatostatină sunt rare.

Diabetul zaharat ce se dezvoltă prin excesul secreției de enterohormoni ce stimulează insulina (gastric inhibitory polipepsin GIP) este corelat în fazele inițiale cu aportul alimentar calitativ și cantitativ defectuos, deci poate fi considerat o veritabilă boală de nutriție.

Studii de histologie a pancreasului în diabet, coroborate cu dozarea hormonilor pancreatici în ser, au diferențiat :

În diabetul adulților cu hiperinsulinism și hiperglucagonemie (D. Z. tip II) s-a constatat că somatostatina este scăzută, ca și numărul celulelor δ ce secretă somatostatina. Este bine cunoscut rolul inhibitor al somatostatinei asupra celulelor β și α ce sunt sursa insulinei și a glucagonului. Alte cercetări au constatat o creștere numerică a celulelor α și β. Se consideră că acest tip de diabet se datorează scăderii secreției de somatostatină și, astfel, celulele α și β scapă controlului inhibitor.

În diabetul zaharat juvenil insulinopriv (D. Z. tip I) s-au descris leziuni ale celulelor β insulare (scăderea lor numerică).

În aceeași categorie de bolnavi s-au decelat creșteri ale numărului de celule δ ce secretă somatostatina. Această creștere poate fi secundară stimulării prin glucagonul în exces. Secreția glucagonului nu mai este contracarată de cea a insulinei și de aceea glucagonul crește. Substratul acestor dezechilibre secretorii este cel mai adesea inflamația distructivă — „insulinită".

Leziunile constatate în pancreasul bolnavilor de diabet zaharat juvenil însumează aspecte distructive (scăderea numărului celulelor β insulare) dar și un infiltrat inflamator cronic limfoplasmocitar și au fost descrise ca o insulinită. Infecțiile virale (virus urlian, rubeola, gripa, virusurile hepatice *A, B, C, Coxackie tip* B_4) produc citoliza pancreatică și inițiază mecanisme imunologice. Este posibil ca leziuni acute pancreatice virale ulterior să evolueze ca o inflamație autoimună.

Unele studii clinice și experimentale demonstrează frecvența insulinitei la bolnavii cu antigene de histocompatibilitate HLA — B 8 și BM 15. Alt argument ce susține patogenia autoimună a inflmației pancreatice îl constituie prezența de anticorpi antiinsulari în 60—70 % din cazurile cu diabet zaharat. Acești anticorpi au rol agresiv betacitolitic când titrul depășește 40 U.I. D.F. Anticorpii antimembrană sunt citolitici.

Dezechilibrul dintre hormonii hipo- și hiperglicemianți pancreatici poate avea cauze extrapancreatice. Este importantă, din punct de vedere practic, cunoașterea acestui aspect, deoarece în aceste situații este vorba de o dereglare a enterohormonilor din axul enteroinsular și nu de o boală pancreatică ce evoluează cu diabet. O stimulare sau inhibiție a celulelor insulare, prin secreția excesivă a enterohormonilor, induce hipo- sau hiperplazii ale celulelor β sau α și astfel dereglarea secreției hormonilor pancreatici de cauză extrapancreatică poate să se transforme în veritabil diabet pancreatic.

În acest context reținem valoarea aserțiunii conform căreia inițial este o boală de nutriție.

Enterohormonii sunt secretați funcție de principiile alimentare ce ajung în lumen. La rândul lor, aceștia stimulează sau inhibă insulina,

Scanned with OKEN Scanner

glucagonul sau somatostatina = hormoni pancreatici ce modulează metabolismul glucidelor.

Enterohormonii mai frecvent incriminați în patogenia diabetului zaharat sunt gastric inhibitory polipeptid (GIP) și somatostatina.

GIP crește secreția insulinei, iar somatostatina din antrul gastric și din duoden scade secreția insulinei.

În același timp, GIP modelează secreția de glucagon și somatostatină (este glucagonotrop și somatostatinotrop). Astfel, diabetul zaharat poate fi înțeles ca o boală de nutriție cel puțin în situațiile în care este asociat obezității.

Eliberarea de GIP din mucoasa duodenală se produce sub influența grăsimilor, a glucidelor și a unor aminoacizi, deci nivelul seric al acestuia depinde de stimulii alimentari.

La rândul lui GIP poate influența secrețiile hormonilor pancreatici implicați în metabolism și nutriție.

Conexiunile endocrinoenterale sunt mult mai complexe și nu se rezumă la problema diabetului zaharat.

D.Z. pancreatopriv prin distrucția atât a parenchimului cât și a țesutului insular.

Se caracterizează prin scăderea atât a insulinei pancreatice, cât și a glucagonului pancreatic.

În pancreatectomii, deși lipsesc atât insulina cât și glucagonul, diabetul este foarte sever iar în patogenia lui s-a incriminat secreția de enteroglucagon de către celulele *A* ale fundusului gastric.

Hipofiza anterioară (prin secreția de STH și ACTH $\longrightarrow$ cortizol) crește glucagonul plasmatic. Sindromul Houssay realizat experimental (pancreatectomie + hipofizectomie anterioară) se prezintă ca un diabet zaharat cu o evoluție mult atenuată față de cel ce se dezvoltă după pancreatectomie, deoarece lipsesc cei doi hormoni hipofizari ce cresc secreția glucagonului.

În clinică, acest tip de diabet zaharat foarte sever poate fi consecința unor tumori pancreatice extinse sau a rezecțiilor pancreatice (pentru tumori sau pseudochiste etc.).

În pancreatitele cronice cu distrucție progresivă se conturează sindromul de insuficiență pancreatică exocrină (maldigestie, malabsorbție) ce, uneori, poate să se manifeste ca o veritabilă cașexie pancreatică.

Diabetul zaharat apare tardiv, când țesutul restant funcțional reprezintă cca 10 % din volumul pancreatic normal, și se datorează secreției de glucagon în fundusul gastric. Deoarece prin sindromul de malabsorbție proteică va scădea și sinteza de hormoni hipofizari (STH, ACTH și secundar cortizol), niciodată în pancreatitele cronice nu se produce diabetul sever ce apare în pancreatectomii ci, mai degrabă, tipul Houssay.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROAME ÎN PATOLOGIA INTESTINALĂ (PROBLEMATICA DIAGNOSTICULUI)

Diagnosticul afecțiunilor intestinale este dificil, deoarece datele clinice sunt de obicei necaracteristice în a sugera etiologia ca și localizarea leziunilor.

Recunoașterea sindroamelor este o etapă esențială, dar de debut. Explorărilor paraclinice eșalonate în etape le revine sarcina precizării diagnosticului lezional și etiologic.

O anumită afecțiune se poate manifesta printr-un singur sindrom, sau printr-o sumă de sindroame. Boala Crohn evoluează cu sindrom de malabsorbție datorat leziunilor mucoasei absorbtive, cu subocluzie în formele cronice ce vor dezvolta stenoze etajate și cu exsudație intestinală. Uneori însă unica manifestare este un sindrom diareic cronic intermitent.

Afecțiuni de etiologie și patogenie extrem de variată se pot prezenta clinic identic.

Sindromul de populare bacteriană patologică a intestinului subțire după vagotomia chirurgicală evoluează cu sindrom de malabsorbție și sindrom diareic cronic, ca și enteropatia glutenică în care există atrofie vilozitară a mucoasei (fig. 102).

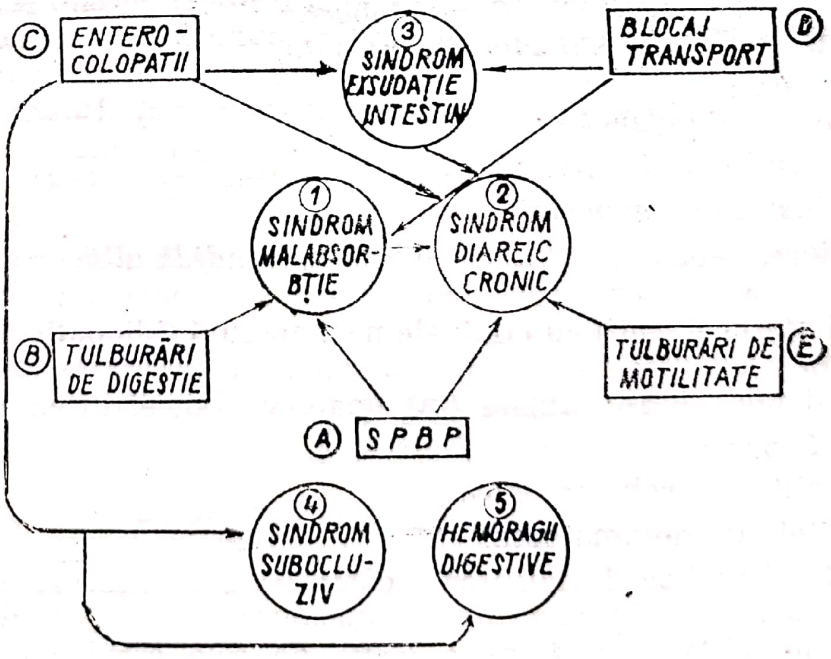


Fig. 102. Sindroame în patologia intestinală.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul pozitiv de enterocolopatie este dificil deoarece presupune delimitarea de cel puțin două sindroame cu care enterocolopatiile au multe similitudini și anume: sindromul diareic cronic (cu sau fără malabsorbție) și colonul iritabil.

Inițial, cadrul enterocolopatiilor a inclus orice formă de diaree. Ulterior s-a considerat obligatorie prezența elementelor patologice în materiile fecale (sânge, puroi) ca simptom relevant pentru o boală inflamatorie.

Numai utilizarea sistematică a rectoscopiei cu biopsii permite a exclude, din această categorie, sindromul colonului iritabil ce asociază leziunii anorectale, ca și neoplasme sau polipoze colonice ce pot evolua cu sindrom diareic cronic.

Tehnici de laborator (serologie, coproculturi) practicate sistematic au conturat afecțiuni în care inflamația peretelui colonic și a intestinului subțire se datorează unor agenți etiologici cunoscuți.

Endoscopia cu prelevarea biopsiei a permis o delimitare și mai corectă a enterocolitelor cronice cu etiologie cunoscută (bacteriană sau parazitară), cât și conturarea bolilor cronice inflamatorii colonice nespecifice, adică a bolii Crohn și a rectocolitei ulceroase, afecțiuni în care etiopatogenia este încă necunoscută.

Importanța acestor delimitări rezultă din rațiuni practice, și anume, enterocolitele cronice cu etiologie cunoscută beneficiază de tratament specific.

CLASIFICARE

Enterocolopatii cu etiologie cunoscută

— Bacteriene :
  — *Escherichia coli ;*
  — *Clostridium difficile. Compplobacter ;*
  — TBC, *Yersinia, Shigella, Salmonella.*
— Parazitare :
  — *Giardia duodenalis ;*
  — *Entamoeba histolitica ;*
  — *Schistosoma mansoni.*
— Miceliene — *histoplasma capsulatum, Candida albicans.*

Enterocolopatii cu etiologie necunoscută (idiopatice)

Bolile inflamatorii intestinale (inflamatory bowel diseases — IBD) :
— boala Crohn ;
— rectocolita ulcerohemoragică ;
+/— colitele granulomatoase.

Diagnosticul bolilor inflamatorii colonice este deseori foarte dificil pentru practician din mai multe considerente, în primul rând prin dificultatea de a delimita formele acute de cele cronice acutizate.

1) O afecțiune cronică cu evoluția recurentă remisă se poate reactiva îmbrăcând tabloul clinic al unei enterocolite acute (ex. rectocolita

Scanned with OKEN Scanner

ulcerohemoragică). Uneori, chiar primul puseu al rectocolitei ulceroase sau al bolii Crohn are aspect de boală acută (sindrom diareic febril, cu elemente patologice în scaun).

De cele mai multe ori însă enterocolita acută este de etiologie bacteriană sau parazitară și necesită un diagnostic etiologic corect.

Aspectul sigmoidoscopic nu este totdeauna foarte caracteristic. Edemul, congestia și ulcerațiile apar într-o multitudine de afecțiuni. Nici aspectul microscopic nu este totdeauna foarte concludent : criptabcesele, considerate patognomice pentru colita ulceroasă, sunt în fapt prezente și în multe alte enterocolite.

2) Unele enterocolite acute au multe similitudini cu bolile inflamatorii colonice. Yersiniozele evoluează cu complicații sistemice, ca și boala Crohn : artrite, eritem nodos, uveite. De altfel au existat teorii ce au considerat între yersinioze și boala Crohn chiar o filiație patogenică.

3) Colitele microbiene cu enterobacterii, ca și cele parazitare, se manifestă mai ales ca afecțiuni cu evoluție acută și cu autolimitare. Există și forme ce recidivează sau evoluează cronic cu acutizări, astfel încât se pot confunda cu bolile inflamatorii cronice idiopatice. În această categorie se încadrează yersihiozele, colita cu *Campylobacter*, amibiazele intestinale și shigellozele.

4) Bolile intestinale inflamatorii idiopatice pot fi reactivate prin supraadăugarea unei enterocolite acute bacteriene sau parazitare.

În mod practic, în orice acutizare a afecțiunilor inflamatorii cronice nespecifice trebuie cercetată posibila supraadăugare a unei yersinioze, amibiaze, shigelloze etc.

FIZIOPATOLOGIE

Sunt de reținut unele aspecte în dezvoltarea simptomelor din enterocolopatii, valabile mai ales în formele acute, dar și în cele cronice.

Sindromul diareic poate fi generat de trei mecanisme :

1. Germenii secretă endotoxină sau eliberează prostaglandine ; aceste substanțe, declanșând diaree prin mecanism secretor, acționează asupra CAMP sau CGMP (ex. *E coli, Yersinia enterocolica).* Și în colita ulceroasă diareea este parțial explicată prin excesul de prostaglandine cu rol secretor. Deci, este vorba de diarei toxigene, mucoasa fiind mai puțin lezată.

2. Unii agenți patogeni au rol invaziv, inflamând mucoasa intestinului subțire și a colonului (ex. *Shigella, Entamoeba, Schistosoma,* Bacilul Koch).

3. *Yersinia enterocolica* și unele surse de *Escherichia coli* acționează, atât prin secreția de toxine cât și invadând mucoasa ; deci mecanismul ce explică sindromul diareic este mixt : diaree toxigenă + diaree prin invazia mucoasei.

4. Alte particularități ale enterocolitelor sunt expresia interesării predominant a intestinului subțire sau colonului, sau a ambelor segmente, concomitent sau succesiv.

Exemplul clasic este cel al *Shigellei,* care produce „boala a două organe" : în intestinul subțire, inițial diaree toxigenă și ulterior invadează mucoasa colonică cu aspect de colită hemoragică bacteriană.

Scanned with OKEN Scanner

Germenii se pot izola din criptele glandulare inflamate în această fază.

Escherichia coli 0157 : HT este de asemenea un germen enterotoxigen dar și invaziv, interesând concomitent intestinul subțire și colonul.

Campylobacter jejuni (germen gram-negativ), invaziv, mimează colita ulceroasă, pe când *Yersinia enterocolica* (alt germen gram-negativ) reamintește de boala Crohn.

CLINICA

De obicei afecțiunile infecțioase și parazitare au o evoluție tip *enterocolită acută*. Există și excepții (TBC intestinal, amibiază, schistosomiază), ce pot evolua și cronic. De asemenea sunt citate cazuri de yersinioze, shigelloze și enterocolite cu *Campylobacter* care, după ce se autolimitează, pot ulterior prezenta recurențe.

Colita ulceroasă și b. Crohn îmbracă multe tipuri de evoluție, descriindu-se forme acute, forme cronice recurente și forme cu evoluție cronic continuă.

Deci, aspectul clinic, mai ales la debut dar și ulterior, nu este relevant pentru diagnosticul etiologic.

În etapa cronică a unor infecții sau în formele cu evoluție cronică a enterocolitelor, sunt alte aspecte de luat în considerație, și anume tabloul clinic este foarte mult influențat de leziunea prevalentă. Aceasta poate chiar masca afecțiunea enterocolitică.

Astfel, leziunile ulcerative, extinse superficial prin denudarea mucoasei, produc o *exsudare intestinală* intraluminală caracteristică ce domină uneori tabloul clinic al bolii Crohn, de exemplu.

Când inflamația are caracter proliferativ, se dezvoltă mase intraluminale ce reproduc aspecte *pseudoneoplazice* (ex. TBC, amibiaza cronică, boala Crohn).

Vindecarea leziunilor ulcerative cu fibroză stenozantă poate explica *sindroamele subocluzive sau ocluzive* colonice (colita ulceroasă) sau jejunoileale. Aceleași stenoze incomplete creează veritabile zone de stază ce permit contaminarea intestinului subțire cu germeni și dezvoltarea unui *sindrom de malabsorbție* (boala Crohn).

Forma acută se caracterizează cel mai des prin sindrom diareic (toxigen sau invaziv), ce are drept consecințe : sindrom de deshidratare cu pierderi electrolitice și sindrom anemic.

Unele afecțiuni în faza acută (cele ce invadează peretele intestinal) pot provoca și *complicații locale*, fie ulcerații, fisuri și perforații peritoneale (ex. amibiaza), dar și megacolon toxic (o dilatație marcată a colonului, divers explicată) ce se completează deseori cu perforații și peritonită.

Formele acute fulminante produc și *endotoxemie sau bacteriemie portală* și sistemică, cât și tulburări ale coagulării sanguine.

Astfel se explică :

— S. hemolitic uremic ;

— S. purpuric cu trombocitopenie trombotică (*E. coli* 0157 : HT) ;

Scanned with OKEN Scanner

— Abcesele hepatice :
  — amibiaza ;
  — b. Crohn ;
  — yersinioza ;
— Stări septicemice, *Yersinia enterocolică*, salmoneloze.

Există o multitudine de explicații pentru complicațiile sistemice. Sunt implicate atât *endotoxemia cât și, poate, bacteriemia*, dar și *reacția imunologică* locală ce are ca substrat histologic microvasculite, prin fenomen Arthus local ce produce eritemul nodos, artrite. Acestea apar în boala Crohn, yersinioze și colite ulceroase.

Din punct de vedere practic, infecțiile intestinale pot fi clasificate astfel :

1) *Infecții ce simulează bolile intestinale inflamatorii :*
— Campylobacter jejuni ;
— Yersinia enterocolica ;
— Clostridium difficile.
2) *Alte infecții bacteriene ce evoluează cu sindrom diareic :*
— Escherichia coli ——→ enterotoxigen (0157 : HT) ;
— Salmonella ;
— *Shigella.*
3) *Infecții parazitare :*
— Entamoeba ;
— Giardiaza ;
— Schistosomiaza.
4) *Infecția TBC ;*
5) *Infecții miceliene.*

O categorie aparte o constituie infecțiile intestinale la pacienții imunodeficienți (infecția cu virus HIV, iradiați, în tratamente cu citostatice). Caracteristică este asocierea mai multor tipuri de infecții și a infecțiilor cu virus hepatitic *B* și *C*.

Deși clinica este neconcluzivă pentru diagnostic, există unele caracteristici comune ce trebuie cunoscute (fig. 103).

ENTEROCOLOPATII CU ETIOLOGIE CUNOSCUTĂ

Campylobacter jejuni este un germene gram-negativ ce se transmite prin alimente sau apă contaminată (cale fecal-orală), sau chiar prin contact direct (om-om sau om-animal) :

— Invadează mucoasa intestinală ;
— Produce aspect rectoscopic similar cu colita ulceroasă ;
— Clinic — enterocolită acută febrilă, hemoragică ce se autolimitează după 7 zile ;
— Poate prezenta recidive.

Yersinia enterocolica este o enterobacterie gram-negativă ce se transmite pe cale fecal-orală, prin alimente sau contact intrafamilial direct. Rezervorul îl constituie omul bolnav sau unele animale domestice. Epidemiile apar la tineri, iarna :

— Invadează ileonul terminal și colonul ;
— Produce aspect de enterocolită acută febrilă, hemoragică, cu dureri de fosă iliacă dreaptă ce mimează o apendicită acută ;

Scanned with OKEN Scanner

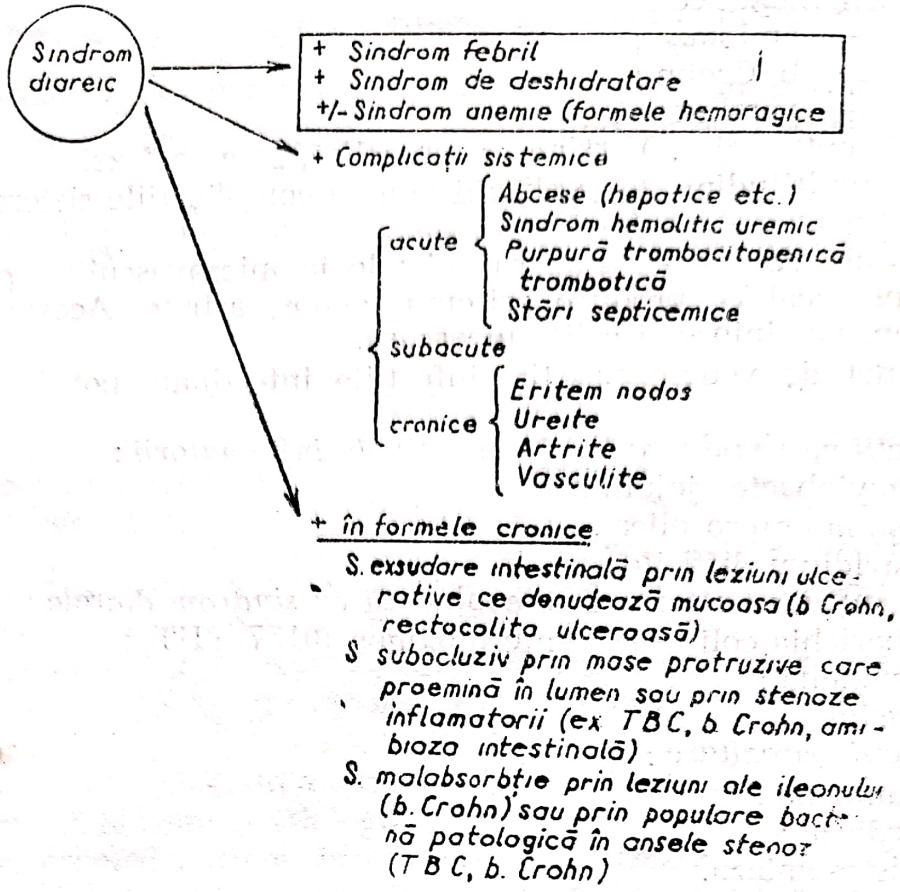


Fig. 103. Sindroame clinice în enterocolopatii.

— Se autolimitează după două săptămâni ;
— Poate evolua cronic ;
— Mimează b. Crohn dar niciodată leziunile ulcerative nu fistulizează, abcedează sau stenozează. Nu există granulom ;
— Complicații :
  — septicemice prin depășirea mucoasei, abcese intraabdominale (la imunodepresați) ;
  — anemie hemolitică ;
  — eritem nodos, artrite.

Clostridium difficile este un germene gram-pozitiv responziv de entitatea denumită „antibiotic associated pseudomembranous colitis" — (AAPMC) :

— Se selectează după tratament cu antibiotice oral (clindamicină, ampicilină, amoxicilină, cefalosporine) ;
— Nu este invaziv pentru mucoasă ; secretă toxine ;
— Produce o rectosigmoidită cu inflamație minimă a mucoasei, cu pseudomembrane caracteristice, la suprafață alcătuite din plasă de fibrină ce conțin leucocite. În colon se dezvoltă o colită ulceroasă ;
— Clinic : diaree acută, febrilă, sanguinolentă, care va ceda după sistarea antibioticului dar, care, poate recidiva ;
— Poate reactiva o rectocolită ulceroasă (de aceea antibioticele oral sunt contraindicate în colita ulceroasă).

Shigella disenteriae este o enterobacteriacee :

— Se transmite prin contact interuman cu bolnavii sau purtătorii sănătoși. Vara, epidemiile pot fi datorate apei sau alimentelor alterate ;

Scanned with OKEN Scanner

— Germenele își exercită acțiunea în 2 etape cu 2 sedii :
— faza de intestin subțire ——→ secreția unei toxine ;
— faza de invazie colonică ——→ colită hemoragică.

De aceea este denumită și boala celor două organe ;

— Clinic : sindrom diareic febril ce se poate autolimita sau cronici-za ;

— Mimează colita ulceroasă pe care o poate reactiva ;

— Complicații extraintestinale : s. hemolitic, uremic.

Salmonella typhi :

— Îmbolnăvirea se face prin ingestia de alimente contaminate, iar rezervorul este omul bolnav sau purtătorul sănătos ;

— Germenele este invaziv——→ enterită ulcerativă ;

— Produce local complicații, hemoragii, perforații ale intestinului ;

— Complicații extraintestinale : osteomielita, artrita, pielonefrita, anemie hemolitică ;

— Bacteriemia este regula și germenii sunt captați de SRH producând adenohepatosplenomegalie ;

— Clinic : febră, stare toxică, sindrom diareic ce durează o lună ;

— Vindecarea se poate face complet sau germenele se va localiza în colecist, de unde se elimină intermitent.

Escherichia coli 0157 : H7

— Se transmite prin alimente contaminate ;

— Germenele este invaziv și produce o colită hemoragică. Există și surse de *Escherichia coli enterotoxigene,* care produc o diaree secretorie = cea mai frecventă cauză de „diaree a călătorilor" ;

— Clinic : sindrom diareic cu rectoragii și febră ce se autolimitează după 7 zile ;

— Complicațiile severe cuprind : sindromul hemolitic uremic (coagulare difuză intravasculară) + purpura trombotică trombocitopenică.

Entomoeba histolitica este un protozoar mobil răspândit în zone endemice cunoscute.

— Omul este rezervorul principal, iar contaminarea apei și alimentelor explică infestația orală ;

— Amoeba penetrează peretele colonic și produce ulcerații pe rect, sigmoid și colon. Pe calea venei porte se produc abcese hepatice și pulmonare ;

— Clinic : sindrom de colită hemoragică dizenteriformă ;

— Endoscopic : ulcerații în buton de cămașă ce progresează din profunzime spre suprafață.

— Complicații locale : perforații intestinale, stenoze cecale, amoeboame ce mimează neoplasmul. Abcesele hepatice pot perfora în pulmon, pleură, pericard.

— Boala mimează colita ulceroasă.

— Există o formă cronică de boală, ca și purtători sănătoși.

Giardia lamblia este un flagelat mobil ce se găsește în zone endemice cu apă contaminată.

— Omul este principalul rezervor, iar contaminarea apei și a alimentelor este calea de contagiune cea mai frecventă.

— Parazitul se localizează în duoden, ileon, jejun, unde produce leziuni ale vilozităților ——→ sindrom malabsorbție sau numai leziuni ale marginii în perie ——→ deficiența de dizaharide.

Scanned with OKEN Scanner

— Clinic : sindrom diareic acut, cu colici biliare sau sindrom de malabsorbție ce mimează boala Crohn sau sprue.

Schistosoma mansoni, S. japonicum este un vierme plat ce are un ciclu foarte complex.

— Din apa contaminată, cercarii trec prin tegumente și penetrează în vene unde se maturează (adulți).

Adulții traversează pulmonul și pătrund în venele mezenterice superioară și inferioară.

→ Ouăle depuse în peretele intestinal vor secreta niște enzime ce produc ulcerații ; necroză și inflamație ;

→ Ouăle depuse în spațiul port hepatic ——→ microabcese ——→ granuloame ——→ fibroză ——→ sindrom HTP (hipertensiune portală).

— Clinic : hepatosplenomegalie + colită hemoragică.

TBC intestinal (Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis).

— De obicei, contaminarea se produce prin sputa baciliferă înghițită dar și prin lapte nepasteurizat.

Bacilul Koch este fagocitat ——→ transportat de limfatice la plăcile Payer ——→ granuloame cu cazeină ——→ ulcerații cu stenoze. Zona de elecție este ileocecală, dar și colonul ascendent.

TBC intestinal mimează colita ulceroasă, boala Crohn și neoplasmele cecale.

Histoplasma capsulatum

— Penetrează prin tegumente și mucoase și produce o diseminare hematogenă și limfatică.

— *Histoplasma capsulatum* este fagocitat de macrofage ——→ reacție granulomatoasă.

— Localizarea în intestinul subțire, produce dilatarea vilozităților. Clinic : sindrom de malabsorbție și de exsudație proteică.

— Localizarea colonică produce o colită ulceroasă.

— Alte localizări : hepatosplenoadenomegalie.

ENTEROCOLOPATII CU ETIOLOGIE NECUNOSCUTĂ

(idiopatice : boala Crohn și rectocolita ulcerohemoragică)

Este necesar a reține că în aceste afecțiuni se descriu multe variante clinic evolutive.

De asemenea, este de reținut că aceste afecțiuni pot fi reactivate prin asocierea unor enterocolopatii supraadăugate, care au o etiologie cunoscută. Delimitarea acestora are o importanță majoră pentru tratament.

S-au conturat o serie de forme clinice, de fapt forme evolutive atât ale rectocolitei hemoragice, cât și a bolii Crohn.

RECTOCOLITA ULCEROHEMORAGICĂ (R.C.U.H.)

I. Forma recidivantă

a) Varianta medie :

— localizare rect sau rect + sigmoid ;

Scanned with OKEN Scanner

— ≤ 5 scaune/zi : fără alte simptome digestive ;
— fără stare febrilă ;
— durata 4—12 săptămâni (autoelimitare) ;
— laborator : normal.

b) Varianta severă :
— febră, toxemie, hemoragii ;
— > 5 scaune/zi, colici abdominale, tenesme ;
— s. deshidratare —→ colaps ;
— laborator : anemie, leucocitoză, VSH ↗ ;
— evoluție :
— remisie completă clinic și endoscopic ;
— remisie completă clinic, dar nu și endoscopic.

Atât forma medie cât și cea severă pot trece în forma cronică continuă sau pot prezenta o acutizare fulminantă.

II. Forma cronic continuă

— Simptomele continuă timp de peste 6 luni. Localizarea de obicei este în rect, dar poate fi și în tot colonul.
— Poate avea toate gradele de severitate (medie —→ severă).
— Colonul se deteriorează progresiv prin fibroză.
— Carcinomul este frecvent după 5 ani.

III. Forma acută fulminantă

— Este foarte rară (5%).
— Localizare în colonul stâng sau în tot colonul.
— Febra, toxemia, hemoragiile sunt simptomele clinice.
— Ulcerații ce perforează, toxic-megacolon sunt complicațiile frecvente.

Toxic-megacolon : interesarea întregului perete colonic în inflamație —→ distrugerea plexurilor nervoase —→ dilatație marcată ± perforații.

Se poate dezvolta „de novo" sau în formele cronice pe care le complică mai frecvent. Megacolonul toxic se manifestă clinic :
— distensie foarte marcată abdominală ;
— inițial, diaree sanguinolentă —→ tranzit oprit (peudoocluzie) ;
— vărsături alimentare ;
— stare febrilă + stare toxică ;
— +/— semne peritoneale (risc major de perforație) ;
— s. deshidratare marcat.

Complicațiile colitei ulceroase

Colonice :
— Acute :
— perforații ;
— toxic-megacolon ;
— hemoragii masive.
— Cronice :
— cancerul colonic ;
— stricturile colonice ;
— pseudopolipi.

Extracolonice :
— Hepatice :
— pericolangita ;
— colangita scleroasă primitivă ;
— boală parenchimatoasă hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

— Artrite :
  — periferice, tranzitorii ;
  — adeseori monoartrită ;
  — spondilită anchilopoietică ;
— Oculare :
  — uveită bilaterală ;
  — episclerită.
— Tegumente :
  — eritem nodos ;
  — pyoderma gangrenosum.
— Pielonefrite.
— Litiază renală.

BOALA CROHN

Nu are nimic caracteristic.

Cel mai frecvent se citează localizarea colon + ileon terminal 55%.

Debutul este insidios, cu o simptomatologie necaracteristică, cu diaree (fără scaune sanguinolente) însoțită de dureri abdominale (colici) și scădere ponderală.

Simptomele sunt intermitente, durează săptămâni și pot ceda spontan.

Debutul poate fi cu complicații locale, colonice, rectale, fistule în vezică și vagin sau tegumentar.

Uneori, debutul este identic cu cel al unei enterocolopatii acute cu scaune sanguinolente mimând dizenteria bacteriană, diverticulita sau apendicita acută.

Ex. fizic

1) S. malabsorbție (în formele cronice) :
— Atrofii musculare ;
— Edeme gambiere.
2) Abdomen :
— S. subocluziv ;
— S. peritoneal (perforații).
3) Complicații :
— Peritoneale :
  — fistule ;
  — abcese ;
— Sistemice :
  — ulcere aftoase în cavitatea bucală, faringe ;
  — eritem nodos ;
  — pyoderma gangrenosum.

În forma cronică, sindrom diareic cronic alternând cu constipația ce asociază și o stare febrilă, sunt sugestive pentru diagnostic.

Deoarece tabloul clinic este nespecific, este necesar diagnosticul diferențial cu multe afecțiuni pe care le mimează. Aceste afecțiuni sunt :

În forma acută :
— apendicită ;
— diverticulită ;
— dizenterie bacteriană acută.

Scanned with OKEN Scanner

În forma cronică :
— TBC intestinal ;
— amibiază ;
— boală cronică ischemică colonică ;
— limfom intestinal ;
— infecții fungice cronice.

EXAMENUL HISTOLOGIC ÎN ENTEROCOLOPATII

Este o explorare decisivă pentru diagnosticul pozitiv.

Colitele din dizenterie și Salmonella au caracteristică prezența criptabceselor. Cheia diagnosticului o constituie însă absența leziunilor cronice întâlnite în colita ulceroasă, cât și cultivarea germenilor din cripte. În colitele ulceroase culturile sunt negative.

Colita amibiană histologic prezintă criptabcese cu frecvent puroi. Prezența amoebelor este cea care sugerază diagnosticul. Particularitatea histologică a colitei amibiene este *eritrofagocitoza.*

Histoplasma și *TBC* sunt afecțiuni ce produc leziuni granulomatoase în mucoasă, cât și leziuni *ulcerative.* Granulomul TBC prezintă necroză de cazeificare.

Este de reținut că leziuni granulomatoase apar și în boala Nicolas Favre (limfogranulomatoza benignă), cât și în histoplasmoză și în b. Crohn.

Unele aspecte histologice particulare altor afecțiuni trebuie cunoscute pentru a le diferența de enterocolitele specifice și idiopatice.

a) *Infecția cu virus cytomegalus* are leziuni vasculitice și necrotice ce apar în craterele unor ulcere colonice. Trebuie recunoscută deoarece deseori, la bolnavii cu colită ulceroasă și la cei cu imunodepresie (ex. la cei cu transplante de organe), infecția virală se poate grefa.

b) *Colita pseudomembranoasă :* mucoasă cu inflamație acută, cu întinse necroze ulcerative ca într-o boală ischemică. Ulcerațiile, ca și mucoasa neulcerată, sunt acoperite de pseudomembrane alcătuite din celule inflamatorii polimorfonucleare dar și limfomonocite, într-o plasă de fibrină cu mucus.

c) *Colita ischemică* poate fi confundată, la vârstnici, cu afecțiunile cronice inflamatorii ulcerative. Cel mai precoce semn este hemoragia mare în „lamina propria", apoi urmează o necroză de coagulare.

În formele cronice apare un țesut fibrotic. Caracteristică este decelarea hemosiderinei în mucoasa și submucoasa, martora hemoragiei din etapa acută. Se practică colorații specifice pentru fier.

d) *Ulcerul solitar* al rectului are câteva particularități, și anume : *lamina propria* este înlocuită cu țesut fibronodular și fibre musculare netede în unghi drept față de *muscularis mucosae.* Cauza este un prolaps de mucoasă rectală secundar hipertoniei levatorului, ceea ce creează o leziune vasculară ischemică. Ulcerul apare la cei cu prolaps rectal și se dezvoltă la 4—10 cm de anus pe peretele anterior sau anterolateral.

e) *Colitele de iradiere* au leziuni diverse ce sunt de tip acut și cronic. Sunt de reținut, în primul rând, leziunile vasculare ce constau în vase dilatate în submucoasa fibrozată și cu tromboze în endoteliul vaselor. Oarecum, caracteristice par a fi fibroblastele foarte mari transformate prin iradiere (fibroblaste de iradiere).

Scanned with OKEN Scanner

Boala Crohn și R.C.U.H. sunt afecțiuni caracterizate prin infiltrat inflamator nespecific acut sau cronic, ce evoluează cu ulcerații și fibroză în formele cronice.

Biopsic, le diferențiază două caracteristici :

1) în rectocolită, inflamația este superficială, localizată și distribuită difuz și continuu în mucoasa ce nu are zone sănătoase ;

2) În boala Crohn, leziunile sunt transmurale, în profunzime și distribuite neregulat în suprafață, discontinuu, deci „pe sărite".

Pentru boala Crohn, alte două leziuni caracteristice sunt :

a) granulomul ce nu se necrozează niciodată. Este localizat deseori lângă vase sanguine și limfatice, în lumenul cărora proemină ;

b) inflamația focală nespecifică, de tip cronic (limfoplasmocite).

R.C.U.H. acută se caracterizează prin congestie vasculară marcată, iar în forma cronică prin atrofii marcate ale glandelor mucoasei colonice.

Fibroza este comună ambelor afecțiuni. Produce stenoze și scurtări ale segmentelor intestinale interesate.

Criptabcesele nu sunt caracteristice pentru R.C.U.H. ele apar în orice afecțiuni colonice infecțioase și în boala Crohn. Caracteristică pentru colita ulceroasă este tendința polimorfonuclearelor de a infiltra și distruge epiteliul colonic.

Pseudopolipii sunt leziuni inflamatorii necaracteristice. Apar în colita ulceroasă. Se pot întâlni cu frecvență mare și în b. Crohn. Pseudopolipii conțin țesut inflamator de granulație.

EXAMENUL RADIOLOGIC

Examenul radiologic este important mai ales în enterocolopatiile idiopatice (I.B.D.).

Criterii radiologice pentru diferențierea rectocolitei ulceroase de boala Crohn

Criteriul	Boala Crohn	Rectocolita ulcerohemoragică
Aspectul și locul leziunilor	Asimetric, excentric 50% rect — colon dr. 100% ileon ++	Simetric și concentric 100% rect ++ ileon —/+
Aspectul mucoasei în faza acută	Ulcere aftoase înconjurate de mucoasă normală	Aspect granular produs de edem Ulcerații superficiale ce interesează mucoasa în suprafață
Aspectul mucoasei în faza cronică	Ulcerații adânci cu aspect de pietre de pavaj, pseudosaculații	Aspect granular grosolan = ulcerații adânci supraadăugate celor din faza acută Pierderea haustrelor și scurtare de colon
Complicații abdominale	Fistule, abcese, stricturi +/— obstrucții	Toxic-megacolon, carcinom, stricturi benigne sau maligne

Scanned with OKEN Scanner

De fapt, problema diagnosticului se pune numai pentru interesarea colonică deoarece, atunci când este afectat ileonul, de obicei diagnosticul de boală Crohn este evident, cu excepția unor foarte puține cazuri cu backwash ileitis din rectocolita ulcerohemoragică.

Examenul radiologic reușește în 78—80 % din cazuri să diferențieze boala Crohn de rectocolită.

Examinarea cu bariu dublu contrast a mărit acuratețea diagnosticului. Astfel :

— În boala Crohn :
  — se pot evidenția precoce ulcere aftoase ;
  — rectul și sigmoidul nu sunt interesate (sau foarte rar) ;
  — intestinul este interesat asimetric, cu ulcerații numai de a lungul unei margini ;
  — intestinul este interesat „pe sărite", existând zone sănătoase ;
  — aspectul de pietre de pavaj este evident.
— În rectocolita ulcerohemoragică se evidențiază precoce :
  — eroziuni discrete ;
  — granularitatea mucoasei (expresia edemului) ce este difuză, interesând întreaga mucoasă, fără zone sănătoase ;
  — rectul și sigmoidul sunt de regulă interesate ;
  — în formele cronice apar scurtări și îngustări ale colonului.

Aspect radiologic al valvei ileocecale poate fi utilizat ca un criteriu diagnostic.

În boala Crohn, valva ileocecală este deseori fistulizată și se asociază leziuni ale ileonului : stenoza, asimetrie, aspect de pietre de pavaj. Uneori există leziuni similare și pe colonul ascendent.

Aspectul ileonului terminal se poate studia prin două metode :

1) Radioscopia esogastrointestinală, cu 400—800 ml sulfat de bariu, pentru a umple foarte bine toate ansele ileale.

2) Enteroclisma : se intubează duodenal și se introduce mixtură de sulfat de bariu cu aer sau sulfat de bariu cu mixtură de metilceluloză în apă (ambele creează dublu contrast).

Se vor utiliza și alte două tehnici :

a) se urmărește refluxul de bariu în ileon în timp ce se produce eliminarea spre colon, deci se face o evaluare retrogradă ;

b) același procedeu, dar în plus se insuflă aer în colon pentru a crea dublul contrast (tehnica pneumocolon per oral).

Leziuni gastrice și duodenale sunt prezente numai în boala Crohn :
— ulcere aftoase
— leziuni nodulare
— pliuri îngroșate
— stenoză postbulbară
— pseudodiverticuli.

Comentariu privind radiologia

— Diagnosticul este ușor în etapele inițiale, când chiar distribuția leziunilor este orientativă :
  — R.C.U.H. — colon stâng + rect ;
  — b. Crohn — colon drept + rect.

Scanned with OKEN Scanner

— Diagnosticul este dificil tardiv și mai ales când există doar leziuni colonice.

— De reținut că radiologia nu poate diferenția formele acute de boală Crohn sau colită ulceroasă de *Yersinia enterocolica*, amibiaze, salmoneloze, shigelloze (deci, colitele specifice).

Valoarea examenului radiologic în detecția complicațiilor

Complicațiile colitei ulceroase

1. *Toxic-megacolon*, pe filme simple transversul măsoară > 6 cm în poziție supină. Nu se va face irigoscopie — este total contraindicată (risc de perforație).

2. Stenozele, 10 % în colita ulceroasă, cel mai adesea rectal. Este de reținut că majoritatea stenozelor sunt prin fibroză colonică, dar există cazuri cu stenoze datorate hipertrofiei musculare. Acestea sunt reversibile prin tratament cu steroizi, local. Radiologic, nu se pot diferenția stenozele prin fibroză, hipertrofie sau carcinom rectal, deci este necesară fibroscopia.

3. *Adenocarcinomul*, în colita ulceroasă, are trei aspecte radiologice (forma ulceroasă, forma polipoidă, forma cu stricturi unice sau multiple ce nu pot fi deosebite de structurile benigne. Numai ex. fibroscopic poate stabili cauza stricturilor.

4. *Pseudopolipii* apar radiologic, ca formațiuni rotunde sau cu aspect digitiform. Nu sunt leziuni neoplazice ci inflamatorii, reacție hiperplastică a mucoasei. Sunt mai frecvenți în colita ulceroasă, dar nu sunt caracteristici. Ex. radiologic nu diferențiază pseudopolipii de polipii adenomatoși sau neoplasme. Este necesară colonoscopia cu biopsie.

Complicațiile bolii Crohn

1. *Stenozele ileonului.*

2. *Fistule în ileonul terminal* și cec sunt fistule enteroenterice, sau enterovezicale, sau enterovaginale, sau enterocutanate.

Radiologia are valoare și în a evidenția recurența după tratament.

Comentând corelația datelor radiologice și clinice, concluzionăm :

1) în colita ulceroasă, tehnicile de dublu contrast permit o bună depistare a leziunilor minime, debutul clinic coincizând cu leziunea radiologică ;

2) în boala Crohn, cel mai bine se corelează cu clinica leziunea ulceroasă duodenală.

Pentru alte localizări, adică cea clasică pe ileon, complicațiile clinic evidente se corelează foarte bine cu rezultatele radiologice : ex. stenoza, obstrucția mecanică a ileonului se vizualizează pe filmele simple ;

3) radiologia poate da și informații privind răspunsul la tratament al obstrucțiilor, fistulelor și al colitei Crohn.

ENDOSCOPIA

Endoscopia este o examinare foarte importantă pentru diagnosticul enterocolopatiilor specifice și nespecifice, deoarece permite prelevarea biopsiei.

Scanned with OKEN Scanner

Sunt câteva situații în care *colonoscopia* este indicată în bolile inflamatorii intestinale de etiologie neprecizată :

A. Elucidarea unor anomalii evidențiate radiologic :

1) Stricturi :
— hipertrofii musculare ;
— fibroză ;
— spasme ;
— carcinoame.

2) Leziuni protruzive ce pot fi :
— pseudopolipi ;
— adenoame ;
— carcinoame.

B. Urmărirea displaziei cronice.

C. Diagnostic diferențial între colita ulceroasă, boala Crohn și alte colite.

Colonoscopia este necesară în I.B.D. și pentru unele precizări :

1. *Extensia bolii* este importantă din punctul de vedere al clinicianului. Astfel, uneori, examenul radiologic efectuat cu toată acuratețea nu poate sesiza leziuni ce depășesc rectul. Sunt situații în care, deși radiologic leziunile specifice nu par extinse, răspunsul la tratament nu este satisfăcător. Colonoscopia evidențiază că, de fapt, leziunile sunt mult mai extinse, deci, este mult mai completă în informații decât examenul radiologic. Când colonoscopia este contraindicată, se poate folosi scintigrama cu ^{111}Indiu sau ^{67}Galiu, pentru a delimita extensia.

2. Endoscopia stabilește rareori indicația operatorie, și anume când se diagnostichează carcinomul cu colită ulceroasă. Indicația operatorie, de obicei, este stabilită de situația clinică a pacientului. Astfel, în faza acută, se operează toate cazurile cu complicații (sângerări masive, perforații, toxic-megacolon). Pentru fazele cronice, indicația operatorie se stabilește în cazurile cu complicații sistemice frecvente sau când boala se agravează progresiv.

3. Alte date pe care le poate furniza preoperator endoscopia în boala Crohn : *existența unei fistule entero-enterale cu sigmoidul*. Sigmoidul poate fi interesat primitiv (boala Crohn cu localizare colonică) sau pasiv, prin coalescența cu alte zone afectate, ce fistulizează. Numai pentru prima situație se stabilește diagnosticul de boală Crohn colonică primitivă.

Evaluarea tratamentului, în general, nu necesită control prin colonoscopie. Se poate face o simplă rectoscopie pentru a aprecia evoluția. Posologia medicației se stabilește pe baza simptomatologiei.

Supravegherea colonului, prin radiografie și colonoscopie anual, nu este astăzi considerată necesară.

Numai în cazurile cu colită ulceroasă extinsă la tot colonul și cu evoluție cronică continuă, se consideră riscul cancerizării și, de aceea, o monitorizare a displaziei este necesară.

Sunt cazuri când pacienții prezintă o diaree inexplicabilă. Practicându-se irigoscopia și colonoscopia, rezultatele sunt normale, dar biopsia evidențiază celule inflamatorii. Chiar în aceste circumstanțe, se recomandă ca endoscopistul să fie foarte circumspect în a considera diagnosticul de boală inflamatorie. Sunt observații ce consemnează pre-

Scanned with OKEN Scanner

zența de celule inflamatorii în mucoasa colonică, chiar la normali. De aceea, rezultatele biopsiei vor fi interpretate cu foarte multă parcimonie.

Câteva considerații practice concluzive

— Desigur că în colita ulceroasă este de dorit o cercetare a întregului colon, deoarece există riscul cancerizării.

— Cazurile în care se va efectua examinarea endoscopică incompletă și cu mare precauție sunt :

1) prezența stricturilor în colita ulceroasă ;

2) prezența unor ulcerații profunde ce prezintă riscul perforației în boala la Crohn.

Colonoscopia cu biopsii multiple este foarte utilă în I.B.D. dar, fiind o procedură invazivă, nu este prima investigație ce se va face.

Diagnostic diferențial pe criterii endoscopice între R.C.U.H. și boala Crohn

LEZIUNEA				R.C.U.H.	B. CROHN
Inflamație	Distribuția	Colon	Continuu	+	+/—
			Simetrie	+	+/—
		Rect		+ +	—/+
	Aspectul mucoasei	Granular		+	—
		Pietre de pavaj		—	+
	Friabilitate			+	—
Ulcerație	Localizare	Colon		+ +	+/—
		Ileon		—	+ +
	Dimensiuni	Mărime 1 cm		+/—	+ +
		Adâncime		+/—	+ + +
		(depășește mucoasa)		+/—	
	Traseu	Lineare		+/—	+ +
		Aftoide		+/—	+ +

Examenul endoscopic

Parametrul	R.C.U.H.	B. Crohn	Observații
Granularitatea mucoasei	+	+/—	
Friabilitate	+	+/—	
Aspect de pietre de pavaj	—	+	
Desen vascular	anormal invizibil	normal	
Interesarea mucoasei	continuă	discontinuă	
Rectul	interesat	fără leziuni	

Scanned with OKEN Scanner

Parametrul	R.C.U.H.	B. Crohn	Observații
Ulcere	în mucoasă anormală	în mucoasă normală	
Îngustări de lumen	+	+	Comune pentru ambele afecțiuni
Stricturi fibrotice	+	+	
Pseudopolipi	+	+	
Poduri ale mucoasei	+	+	
Cicatrice lineare pe suprafață	+	+	

Criteriile endoscopice mai tranșante, ce diferențiază colita ulceroasă de boala Crohn, sunt :

1) ulcerele aftoase — caracteristice pentru boala Crohn ;

2) aspectul de „pietre de pavaj“ — caracteristic pentru boala Crohn ;

3) ulcerele apar pe mucoasa modificată patologic în ambele afecțiuni ; un ulcer ce apare pe o mucoasă normală este caracteristic pentru boala Crohn ;

4) în colita ulceroasă, granularitatea mucoasei și friabilitatea sunt caracteristici precoce, pe când în boala Crohn apar tardiv ;

5) interesarea asimetrică este caracteristică pentru boala Crohn.

Există și leziuni comune celor două afecțiuni, ca *pseudopolipii, pierderea haustrelor, stricturile fibrotice, cicatricele lineare* pe suprafața mucoasei.

Este de semnalat că există un paralelism între severitatea colitei și aspectul endoscopic.

În colita ulceroasă :

1) ulcerațiile extinse sunt caracteristice formelor foarte severe și nu se găsesc în formele medii de boală ;

2) dispariția sistemului vascular și friabilitatea caracterizează formele medii de boală.

În b. Crohn :

1) ulcerațiile aftoase sunt caracteristici foarte precoce ;

2) ulcerele, ce sunt mari și coalescente, devin longitudinale, pe lungimi de câțiva cm și se adâncesc putând crea fisuri și apar în formele severe de boală.

Colita ulceroasă este caracterizată prin creșterea fluxului sanguin mucos ⟶ eritem difuz | inflamație + edem | ⟶ dispare desenul vascular ; ⟶ granularitatea mucoasei ; ⟶ friabilitatea la atingere ; ⟶ ulcerații ale mucoasei.

Boala Crohn (leziunea din submucoasă)

— Ulcerul aftos provine din foliculii limfoizi din submucoasă ce lerup“ spre suprafață și creează o ulcerație în mucoasa sănătoasă.

— Edemul submucoasei ⟶ aspect de „pietre de pavaj“ la suprafață ; aceste zone nodulare pot fi delimitate de ulcere.

Scanned with OKEN Scanner

1) Sindrom inflamator :
— leucocitoză + ;
— VSH ↗ ;
— fibrinogen ↗ .
2) S. anemic.
3) S. deshidratare cu diselectrolitemie.
4) S. malabsorbție :
— albumina serică ↙ ;
— timp protrombină ↗ ;
— calciu seric ↙ ;
— test d-xiloză alterat ;
— test Schilling alterat ;
— steatoree + + +.

Teste pozitive pentru diagnosticul etiologic

— *Salmonella*
— *Campylobacter* | *coproculturi* + + pe medii specifice
— *Shigella*
— *Yersinia* — serologie (reacție tip Widal, titrul seric ≥ 1/160 = = boala)
— *Entamoeba histolitica* : serologie (reacția imunofluorescentă, titru 1/160 = amibiază invazivă).
— *Giardia duodenalis* :
— ex. coproparazitologic ;
— ex. sucului duodenal sau intestinal.

DIAGNOSTICUL POZITIV AL UNEI ENTEROCOLOPATII

I. *Diagnostic clinic* — s. diareic — { acut / x / recurent / x / cronic } +/— S. febril
— s. malabsorbție +/— S. deshidratare

II. *Diagnostic de laborator* { — s. inflamator; — s. anemic; — s. malabsorbție; — s. deshidratare } → Aceste sindroame lipsesc în colonul iritabil

→ = semne de afecțiune organică (diagnostic diferențial cu colonul iritabil)

→ *Dg. etiologic* — coprocultură / ex. coproparazitologic / teste serologice → Precizează dg.+ de enterocolopatie *microbiană, micelian ă, parazitară*

Scanned with OKEN Scanner

III. *Diagnosticul endoscopic cu biopsie*

- — conturează dg.+ enterocolite specifice
- — dg. diferențial
  - — rectocolita hemoragică
  - — b. Crohn

IV. *Diagnosticul radiologic*

- dg.+ al enterocolopatiilor nespecifice I.D.B.
- dg. diferențial b. Crohn — Rectocolita ulcerohemoragică
- dg.+ al complicațiilor

SINDROMUL DIAREIC

Este un sindrom ce apare într-o multitudine de afecțiuni de etiologie foarte diversă, definit prin creșterea frecvenței, fluidității și volumului scaunelor. Din aceste caracteristici, volumul scaunelor este elementul cel mai obiectiv pentru definirea sindromului diareic. Volumul normal al fecalelor este 100—200 g/24 h. Acesta se consideră indexul de diaree.

Dar nu trebuie uitată nici diareea de volum mic, pasaj inconfortabil de scaune mici dar foarte frecvente, prin rect.

Cauzele, ca și mecanismele sindromului diareic cronic sunt foarte complexe, iar tratamentul trebuie individualizat.

Chiar în evoluția aceleiași afecțiuni, diareea poate apărea prin mecanisme diferite.

Sindromul diareic nu se confundă cu sindromul de malabsorbție ; poate fi consecința sindromului de malabsorbție, poate exista ca o entitate independentă, sau poate fi cauza sindromului de malabsorbție.

În cursul tranzitului prin tractul digestiv (tranzit cu caracteristici specifice diverselor segmente : esofag, stomac, intestin subțire, colon), se produc : 1) absorbția de substanțe nutritive, a apei și electroliților și 2) secreția unor sucuri digestive ce intervin în fazele digestiei.

PATOGENIE

Sindromul diareic cronic poate rezulta fie prin exces de secreții, fie prin defecte absorbtive, fie prin alterarea motilității.

Pentru a descifra mecanismele sindromului diareic, este necesară cunoașterea absorbției și secreției apei, care urmează îndeaproape absorbția și secreția electroliților.

Volumul de apă din lumenul intestinal rezultă din cea ingerată, cea secretată în diversele zone, inclusiv secreția glandelor conexe, din care se va scădea apa absorbită (fig. 104).

Volumul de secreții din lumenul intestinal până la zona 1, în 24 de ore (deci totalul secrețiilor, deoarece până la zona 1 = duoden nu considerăm procesele absorbtive ca fiind importante pentru calcul) este de 8 l. În jejunul proximal se secretă 3 ml/min, deci 4 000 ml/24 h, iar în ileon 1—2 ml/min, deci 2 200 ml/24 ore. Dar în intestinul subțire începe și procesul de absorbție. Volumul rezultat din procesele de secreție-absorbție a apei, măsurat la nivelul valvei ileocecale, zona 3.

Scanned with OKEN Scanner

este de 1 500 ml. Deci, aceasta este cantitatea ce intră în lumenul colonic. Absorbția colonică este de aproximativ 1,5 l/zi, dar, în situațiile când un volum excesiv de fluide depășește valva ileocecală, absorbția apei va crește la 4,5—6 l/24 ore.

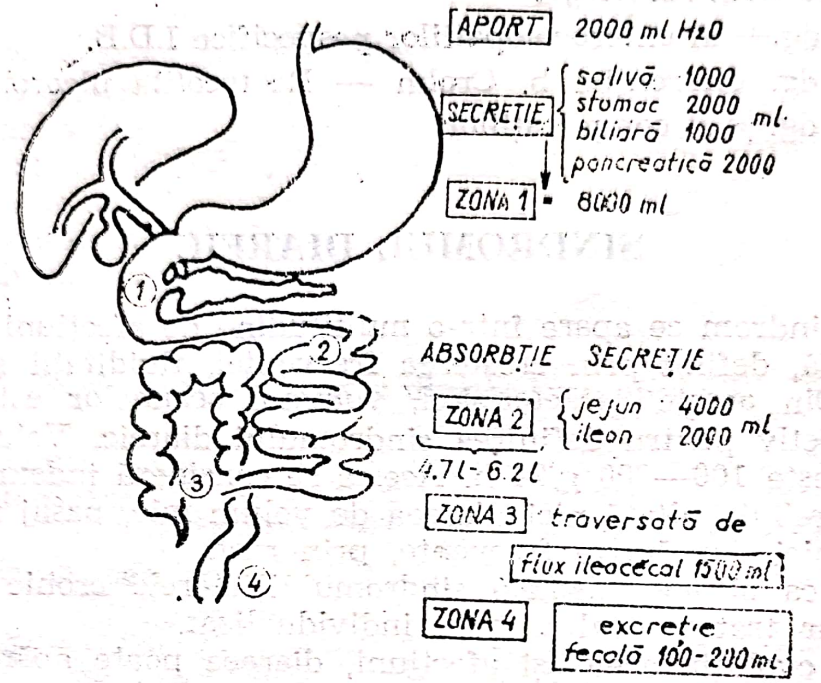


Fig. 104.

ABSORBȚIA ȘI SECREȚIA ELECTROLIȚILOR

Pentru a înțelege mecanismul diareei prin deficit al absorbției apei sau prin secreție crescută de H_2O, este necesară cunoașterea absorbției și secreției electroliților (fig. 105).

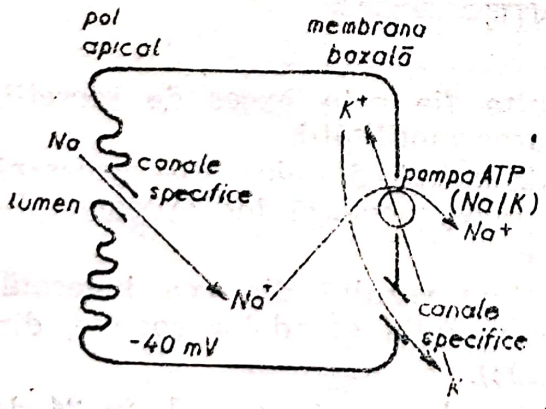


Fig. 105. Absorbția Na : se face prin canalele specifice la polul apical și antrenează absorbția H_2O.

Ieșirea a 3 molecule de Na în afara celulei, cu intrarea a 2 molecule de K înseamnă că, un potențial de — 40 mV este menținut constant intracelular. Consecutiv, există tendința, pentru alți ioni de Na, de a penetra intracelular. În concluzie, Na intră în celulă prin membrana apicală (canale specifice) și este transportat activ bazolateral de pompa ATP-ază (Na/K). Potasiul este pompat intracelular de același mecanism ce scoate Na din celulă, dar o parte va părăsi celula prin canale specifice pentru K.

Secreția de Cl

Secvențele acestui proces sunt prezentate în figura 106 (1—6) :

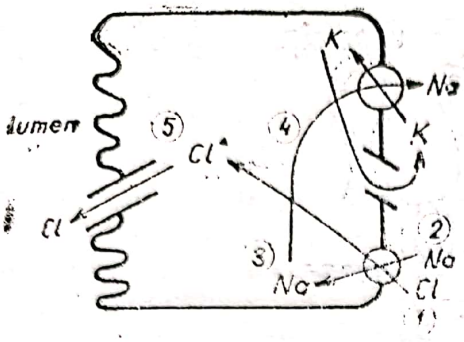


Fig. 106.

1. Clorul intră la polul bazal al enterocitului, contrar gradientului electrochimic.

2. Cuplat cu intrarea Na^+.

3. Na este excretat în afara celulei, prin pompa Na/K ATP-ază situată pe membrana laterobazală.

4. K pompat în celulă prin acest mecanism va părăsi celula prin canale specifice.

5. Clorul va părăsi celula prin difuziune pasivă, prin canale specifice ce sunt pe membrana celulară.

6. Secreția activă de Cl va fi urmată de *transfer pasiv de Na spre lumen.*

Transportul de Na va induce secreția de H_2O în lumen.

ABSORBȚIA ȘI SECREȚIA APEI DE CĂTRE INTESTINUL SUBȚIRE ȘI GROS

Absorbția apei

S-au acreditat, în timp, multe teorii, azi ajungându-se la concluzia că procesul de traversare a H_2O prin barierele epiteliale este strict dependent de transportul substanțelor solvate.

Traversarea membranelor de către substanțe osmotic active creează un gradient ce va mobiliza apa.

Intrarea sodiului în celulă determină crearea unui gradient osmotic între lumen și celulă, ceea ce atrage apa intracelular. Ieșirea apoi a Na din celulă, prin polul bazal al celulei, va atrage și ieșirea apei. Apa, în spațiul intestițial, va duce la o creștere a presiunii hidrostatice, care va transporta fluidul în țesutul conjuctiv subepitelial, de unde va intra în capilare, conform legii Starling. *Absorbția H_2O are loc la nivelul vilozităților.*

Secreția apei

Are loc, mai ales, în criptele glandulare. Ca și pentru absorbție, secreția este secundară transportului unor substanțe solvate.

Dacă absorbția este dependentă de ionul de Na, secreția este corelată cu cea a ionului de Cl. Secreția de Cl este însoțită de o trecere pasivă a Na. Ambii ioni, Cl și Na, creează un gradient de presiune în criptele grandulare. Apa secretată va trece în lumenul intestinului.

1) S-a demonstrat că absorbția are loc la nivelul epiteliului vilozitar, iar secreția în epiteliul criptelor.

2) Cele două procese au în comun intervenția unor mecanisme de transport consumatoare de energie, CAMP, CGMP și canalele de calciu.

Ciclic AMP mediază transportul electroliților în cripte și vilozități (fig. 107).

3) Azi se cunosc factorii ce modelează absorbția și secreția. Aceștia sunt neurohormoni, cât și substanțe cu acțiune de hormoni asupra absorbției și secreției (fig. 108).

Diarele osmotice și secretorii se produc în două circumstanțe :

Scanned with OKEN Scanner

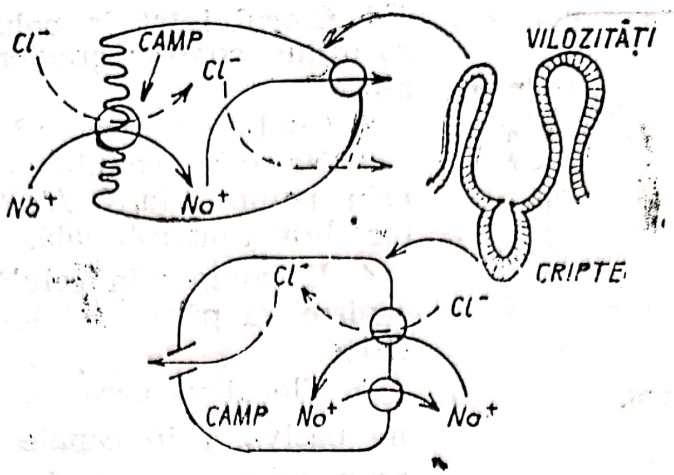


Fig. 107. Acțiunea CAMP asupra transportului electroliților în vilozități și cripte.

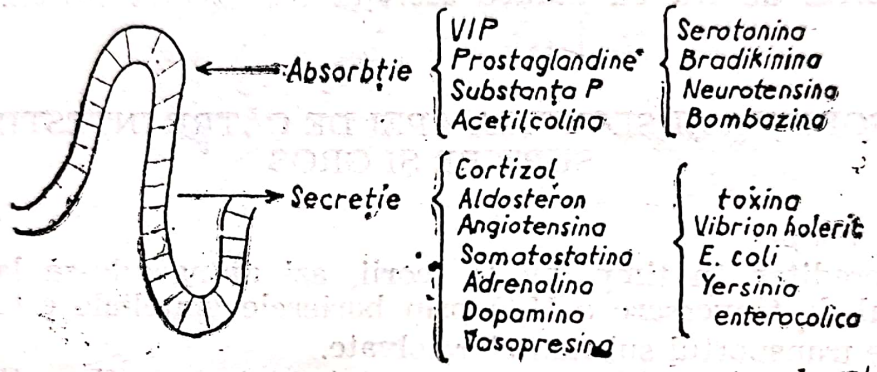


Fig. 108.

a) când absorbția scade datorită reținției de H_2O în lumenul intestinal, prin excesul de substanțe osmotic active ;

b) când secreția intestinală este excesivă.

DIAREEA OSMOTICĂ

Este rezultanta transvazării intraluminale a apei, datorită existenței unor substanțe chimice ce nu se resorb și au proprietăți osmotice, adică dirijează difuzarea apei, prin mucoasă, spre lumen.

Cele mai frecvente condiții etiologice sunt :

A) *Abuzul de laxative osmotice.*

B) *Malabsorbția de monozaharide*, primară sau secundară.

C) *Deficiența de dizaharide.* Atât B cât și C au aceleași consecințe ⟶ exces de monozaharide și oligozaharide în colon unde flora anaerobă produce fermentația ⟶ acizi grași cu lanț scurt în exces diaree osmotică. Acești acizi grași sunt : ac. acetic, ac. butiric și acid propionic.

D) *Inhibiția absorbției ionice* constituie un alt mecanism prin care se poate dezvolta diareea. Ex. în :

Clorhidroreea congenitală : nu se pot absorbi activ ionii de Cl, dar aceștia se absorb pasiv, în cantitate mai mică evident. Consecințele ca-

Scanned with OKEN Scanner

racteristice acestui sindrom sunt : au o foarte mare concentrație de Cl în fluid și *p*H foarte acid și, datorită pierderii valențelor acide, apare alcaloza metabolică.

Mecanismul diareei este tot osmotic : nu se produce în ileon și colon schimbul Cl—Na. Clorul se va absorbi în mici cantități, pasiv.

Na nu se absoarbe, rămâne în exces în lumen ⟶ diareea osmotică.

E) *Colectomia* generează diareea deoarece îndepărtează un organ responsabil de conservarea de sodiu și apă. Volumul intestinal ce depășește valva ileocecală este de 1 500 ml, iar volumul eliminat prin defecație, 200 ml. Deci, colonul absoarbe fiziologic 1000 ml.

Mecanismul diareei osmotice

1) Substanțe neabsorbite se acumulează în lumen și cresc osmolaritatea.

2) Apa și sodiul sunt menținute în lumenul intestinului, convertind conținutul din hiperosmolar în izoosmolar.

Caracteristici clinice ale diareei osmotice

— Volumul clinic al scaunelor $\leq$ 1 litru.

— Efectul postului de 48 ore ⟶ diareea se oprește.

— Analiza fecalelor.

Osmolaritate în mOsm/kg	= 400
$[Na^+]$ mEq/l	= 30
$[K^+]$ mEq/l	= 30
$([Na^+] + [K^+]) \times 2$ mEq/l	= 120

Osmolaritate totală — produsul sumei Na + K = 280 mEq/l.

Caracteristic pentru diareea osmotică este faptul că osmolaritatea soluției restante după această scădere este mai mare de 40 mEq/l.

AFECȚIUNI ÎNSOȚITE DE SINDROM DIAREIC OSMOTIC

I. Abuz de laxative osmotice
(Sorbitol, lactuloză, sulfat de Na, Mg).

II. Malabsorbția și monozaharide :
— primară genetică ;
— secundară post diaree infecțioase sau parazitare.

III. Deficiențe enzimatice dizaharide :
— Congenitale.
— Dobândite :
a) Golire gastrică rapidă :
— gastrectomii ;
— gastroenteroanastomoze ;
— piloroplastie ;
b) Rezecții de intestin subțire ;
c) Afecțiuni cu leziuni ale intestinului subțire interesând :
— mucoasa (TBC, colita ulceroasă, b. Crohn) ;
— submucoasa (Whipple, limfoame, limfangiectazii) ;
d) Sindrom de populare bacteriană patologică ⟶ leziuni ale marginii în perie a enterocitului ;
e) postmedicație — două categorii de medicamente :
— scad absorbția : oligomicina ;
— produc leziuni ale mucoasei (metotrexat, colchicina, ciclofosfamida).

IV. Inhibiția absorbției de Cl — clorhidroreea congenitală.

Scanned with OKEN Scanner

DIAREEA SECRETORIE

Mecanismul de apariție este secreția excesivă ce excede capacitatea de absorbție a intestinului subțire sau a colonului.

Fiziopatologie

1. *Creșterea presiunii hidrostatice* în :
— obstrucții intestinale (acțiune prin prostaglandine) ;
— ischemii intestinale.

2. *Secreția activă a ionilor* ↑, ce sunt controlați de nucleotidele ciclice GMP și AMP prin acțiunea unor secretagoge exogene sau/și endogene.

Exemple :
— *ciclic AMP* ←— { toxina vibrionului holeric ;
toxina termolabilă a *E. coli* ;
prostaglandinele ;
— *ciclic GMP* ←— toxina termostabilă a *E. coli*.

3. Concentrația intracelulară a calciului poate modifica secreția intestinală prin intervenție directă sau acționând asupra nucleotidelor.

4. Alterarea pool-ului ciclic-nucleotidelor este sigur importantă, dar greu de apreciat în clinică.

Caracteristicile clinice ale diareei secretorii

— Volumul pe 24 ore > 1 litru ;
— Efectul postului de 48 ore ——→ diareea nu se oprește ;
— Analiza fluidului fecal.

Osmolaritate m Osm/kg	= 290
Na^+ mEq/l	= 100
K^+ mEq/l	= 40
$[Na^+] + [K^+]$ mEq/l	= 140
$([Na^+] + [K^+]) \times 2$/mEq/l	= 280
Osmolaritate restantă după substracția Na și K	= 10

În concluzie, osmolaritatea fluidului fecal este datorată, aproape în totalitate, Na și K.

De regulă, orice diaree secretorie continuă după un post de 48 ore, deoarece mecanismul ei nu presupune nici un fel de aport, ci numai secreție endogenă excesivă. Sunt însă și două situații în care acest postulat nu este valabil :

1) diareea secretorie asociată sindromului de malabsorbție a grăsimilor și sărurilor biliare.

Dacă lipsesc stimulii alimentari, atunci vor scădea și sărurile biliare intraluminal, deoarece ciclul enterohepatobiliar este mobilizat în timpul meselor (la o masă se produc două cicluri).

Grăsimea ingerată se elimină după > 48 de ore și abia atunci și diareea secretorie cedează.

2) diareea secretorie ileală în care colonul compensează prin hiperabsorbție.

Scanned with OKEN Scanner

AFECȚIUNI ÎNSOȚITE DE SINDROMUL DIAREIC SECRETOR

I. Secretagoge exogene => Infecții intestinale.

Germeni toxigeni ce cresc secreția :

— *Vibrio cholerae ;*
— *Escherichia coli ;*
— *Shigella dysenteriae ;*
— *Staphilococcus aureus ;*
— *Clostridium perfringens ;*
— *Pseudomonas aeroginosa.*

În clinică, germenii toxigeni produc endotoxine ce acționează asupra adenilciclazei și îi cresc activitatea. Creșterea activității adenilciclazei induce o creștere a CAMP ——→ accentuarea secreției intestinale. Secreția se produce în criptele intestinale. Prototipul enterocolitei acute prin hipersecreție este holera.

II. Secretagoge endogene

1. *Săruri biliare deconjugate și dehidroxilate* ce acționează pe intestinul subțire și colon.

Condițiile clinice cu SB crescute sunt :

a. *Colonizarea bacteriană a intestinului subțire* post chirurgie gastrică :
— Vagotomie + piloroplastie ;
— Gastrectomie — gastroenteroanastomoză ;
— Defectele anatomice ale intestinului :
  — diverticulii duodenali și jejunali ;
  — obstrucții patologice ;
— Sindrom stază prin hipomotilitate :
  — diabet cu neuropatie diabetică ;
  — sclerodermite ;

b. *Scăderea absorbției sărurilor biliare* în afecțiuni ale ileonului, malabsorbție cu eliberarea de săruri biliare în colon, unde există în mod normal germeni ce convertesc sărurile biliare în produși ce cresc secreția colonică (vor acționa pe colon).

Entități : b. Crohn, rezecții ileale, celiachia, limfoame.

2. *Acizii grași cu lanț lung și mediu din alimente* produc hipersecreție în ileon și colon.

Acizii hidroxilați cresc secreția în intestinul subțire și colon.

Acizii grași nesaturați, sub influența bacteriilor, sunt hidroxilați.

Această hidroxilare are loc în ileon când există un sindrom de populare bacteriană patologică și atunci vor crește secreția în ileon.

În sindromul de malabsorbție (indiferent de cauză) hidroxilarea are loc în colon unde acizii grași ajung în exces și vor crește secreția colonică (fig. 109).

Scanned with OKEN Scanner

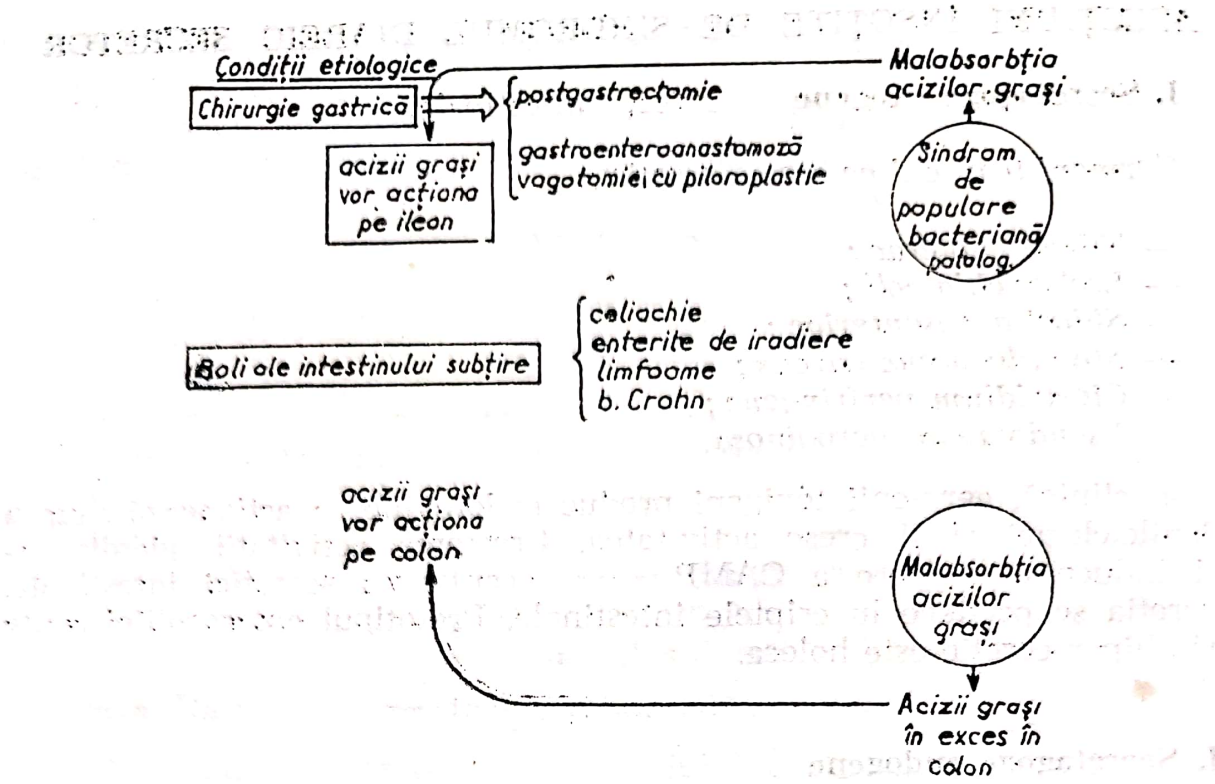


Fig. 109.

III. Adenom vilos colonic ; secretă **prostaglandine** ⟶ hipersecreție colonică prin prostaglandine.

IV. Afecțiuni ce evoluează cu diaree secretorie indusă de substanțe circulante în plasmă, care acționează asupra unor segmente ale tubului digestiv (stomac, intestin subțire) și produc o secreție excesivă, ce nu poate fi absorbită.

1. *S. Zollinger Ellison :*

— tumoră pancreatică non-insulară ce secretă *gastrină* ⟶ hipersecreție stomac.

Leucemia cu bazofile secretă *histamină* → hipersecreție stomac.

2. *Mastocitoza sistemică :*

3. *Carcinomul medular al tiroidei secretă :*

prostaglandine
calcitonină → hipersecreție intestin subțire.
serotonină

4. *Hipertiroidism* T_3 T_4 ↗ ↗ → hipersecreție intestin subțire.

5. *Neoplasm pancreatic* cu celule beta insulare secretă „vasoactiv intestinal polipeptid“ (VIP) (holera pancreatică), sindromul Verner-Morrison.

6. *Carcinoid intestinal.* Serotonină → hipersecreție intestin subțire.

SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON

Clinic :

ulcere multiple + s. diareic + s. malabsorbție.

Alte efecte ale gastrinei sunt prezentate în figura 110.

Scanned with OKEN Scanner

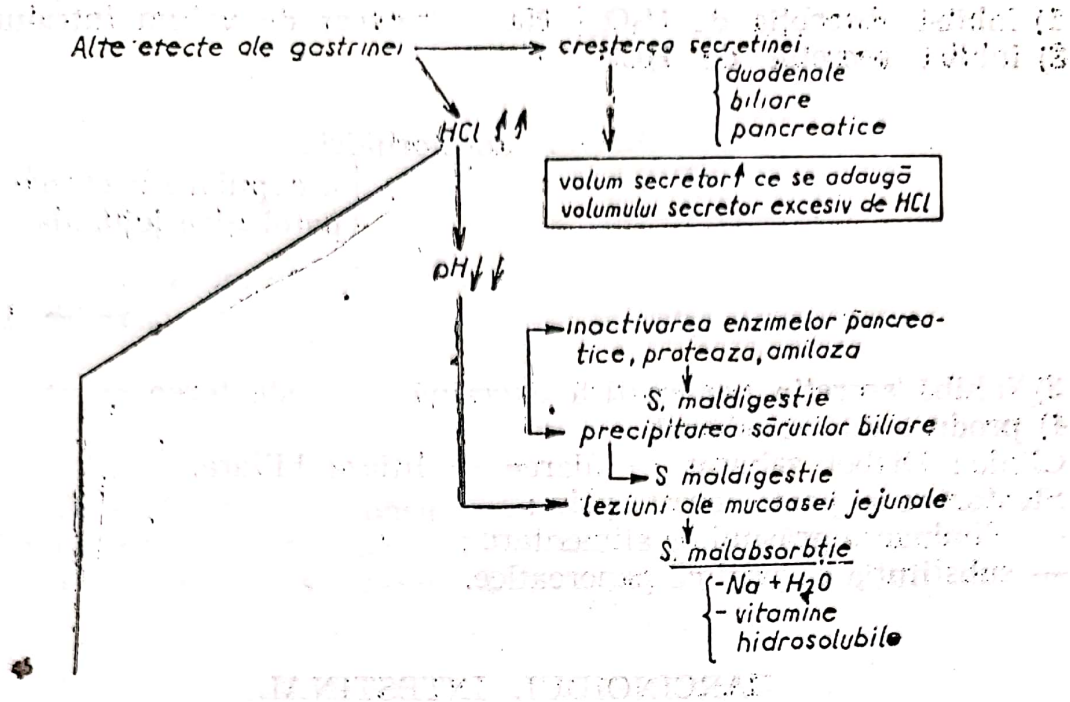


Fig. 110.

S. VERNER-MORRISON

(WDHA — watery diarrhoea hypokaliemia achorhydria)

Este produs de o tumoră pancreatică non-insulară ce secretă VIP („vaso-active intestinal peptid").

VIP poate fi secretată și în alte tumori : (ganglioneuroame, ganglioblastoame, feocromcitom).

Sindromul se mai numește și holera endocrină.

Diareea secretorie este semnul clinic pregnant : scaunele au aspectul urinei. Impactul pe economia generală a organismului este sindromul de deshidratare cu insuficiență renală funcțională și hipokaliemie marcată. Uneori apare și hipomagneziemia ce explică tetania.

VIP acționează pe jejun producând o secreție excesivă de H_2O și electroliți. Acțiunea asupra colonului este tot de creștere a secreției, ceea ce explică hipokaliemia. VIP reduce absorbția de H_2O și Na în colon. Acțiunea pe jejun produce o deshidratare internă și, secundar, va crește aldosteronul seric. Acesta acționează asupra colonului și reduce efectul VIP.

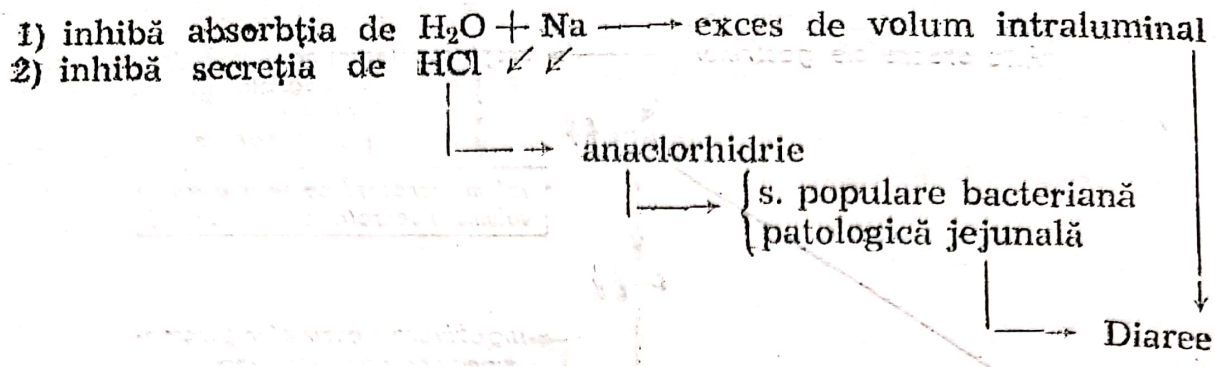
SOMATOSTATINOMUL

Este o tumoră pancreatică, cu celule δ, ce secretă somatostatina.

Este de reținut că există și alte tumori, cu localizare extrapancreatică, ce pot secreta și somatostatina, cum este carcinomul medular al tiroidei (secretă calcitonina + somatostatina).

Somatostatina secretată are efecte complexe inhibitorii :

Scanned with OKEN Scanner



3) inhibă secreția pancreatică exocrină → steatoree →
4) produce diabet zaharat.
Clinic: Diabet zaharat + diaree + litiază biliară.
Steatoreea se poate corecta prin:
— eliminarea grăsimilor alimentare;
— substituția cu enzime pancreatice.

CARCINOIDUL INTESTINAL

Este o tumoră ce secretă, în principal, serotonină.

Se localizează de obicei, pe intestinul subțire, dar și în cec sau apendice.

Serotonina acționează:

de la prânzul precedent, urgente și explozive, „à jeun", postprandial de tranzit de la stomac la cec este foarte scurtat. Uneori, datorită scăderii timpului de contact cu mucoasa absorbtivă, poate să apară malabsorbția;

— *pe secreția intestinului subțire.*

Astfel că diareea din carcinoidul intestinal are două mecanisme: hipersecreția și hipermotilitatea.

Clinic, sunt câteva caracteristici ce pot sugera carcinoidul intestinal:

1) Crize vasomotorii cu flash de hipotensiune.

2) Crize de bronhospasm.

3) Stenoză tricuspidă valvulară ce poate produce chiar insuficiența cardiacă dreaptă.

4) Sindrom diareic cu scaune lichide ce conțin alimente nedigerate de la prânzul precedent, urgente și explozive, „à jeun", postprandial și dimineața precoce. Uneori sunt apoase, alteori pot avea aspectul de scaune steatoreice.

Sindromul de malabsorbție ce apare în carcinoid poate avea mai multe mecanisme:

1) invazia tumorii în limfatice;

2) sclerozarea mezenterului cu retracție.

CARCINOMUL MEDULAR AL TIROIDEI

Este o tumoră ce secretă *calcitonină* (dar și alte substanțe).

Calcitonina are efect pe motilitate ca și T_3, T_4.

Scanned with OKEN Scanner

T_3 și T_4 sunt sintetizați în exces.

Calcitonina și hormonii tiroidieni acționează pe secreția intestinului subțire, pe care o cresc.

Alte efecte sunt :

1) scăderea absorbției de Na + H_2O ;
2) scăderea timpului de tranzit, la nivelul intestinului subțire.

DIAREEA MOTORIE

Deși de mulți ani s-a considerat de către practicienii gastroenterologi că diareea poate fi consecința unei activități motorii anormale a intestinului, nu au fost suficiente date pentru a susține existența diareei motorii.

FIZIOPATOLOGIA DIAREEI MOTORII

Relația motilitate — absorbție

Date recente de fiziologia motilității intestinale au permis înțelegerea mecanismului prin care alterarea activității motorii poate influența transportul epitelial, deci *absorbția.*

A. Timpul de contact între conținutul luminal (determinat de activitatea motorie) și mucoasa absorbtivă

Este de reținut că există o coordonare perfectă între diversele segmente ale tubului digestiv. S-au demonstrat câteva corelații între segmentele superioare și cele inferioare.

Astfel, rata absorbției în ileon este corelată prin mecanisme de feedback cu timpul de tranzit prin intestinul subțire. Există corelare între rata de evacuare gastrică și timpul de digestie intestinală.

B. Mărimea suprafeței de contact absorbtive

Această suprafață absorbtivă este modificată în rezecțiile intestinale și afecțiuni ale intestinului ce evoluează cu leziuni extinse. Dar s-a demonstrat că motilitatea fiziologică intervine în „proporționarea" suprafeței absorbtive.

Mișcările ritmice ale musculaturii longitudinale ale intestinului subțire modifică suprafața absorbtivă, exprimând un număr mai mare sau mai mic de vilozități.

Același lucru este valabil și pentru mișcările inelare ale musculaturii circulare și mai ales pentru *muscularis mucosae.* Mișcarea de piston a vilozităților influențează absorbția.

Mișcările vilozităților, ale microvililor și ale *muscularis mucosae* modifică „bariera de difuziune", ce se situează între suprafața enterocitului și conținutul luminal, și favorizează astfel absorbția.

Scanned with OKEN Scanner

Secreția intestinală reflexă. Alimentele produc o distensie intestinală prin tensio- și mecanoreceptorii mucoasei. Această distensie, în mod reflex, induce o creștere a secreției intestinale, care accentuează tranzitul.

În diareele cronice s-au descris diverse modificări ale „pattern"-ului motor al intestinului subțire.

1) Apariția unui „pattern" la intervale de 1—2', cu propagare distală de 1—2 cm/s. Este generat de distensia intestinală și exprimă mișcări de propulsie.

2) Potențialele de acțiune complexe ce migrează. Pot fi declanșate de colecistokinină, „vasoactiv intestinal peptid" (VIP) sau de prostaglandine. Este posibil ca aceste potențiale să apară ca un răspuns la distensia exercitată de excesul de fluid secretat.

3) Absența fazei III din complexul motor migrator, ce constituie expresia activității mioelectrice a intestinului în perioadele dintre prânzuri.

În unele sindroame diareice cu această caracteristică s-a constatat că există concomitent și un sindrom de populare bacteriană patologică a intestinului subțire, cu germeni. Aceștia produc deconjugare și dehidroxilare a acizilor biliari primari cu apariția de acizi biliari secundari care trec în colon și produc, pe de o parte o secreție excesivă, pe de altă parte propulsează activitatea motorie colonică, aceste două mecanisme explicând diareea.

Motilitatea ileonului. Este esențială pentru timpul de tranzit global. Rata de intrare a fluidului în colon este un determinant foarte important pentru cantitatea ce va putea fi absorbită de colon. S-au descris la bolnavii cu diaree cronică, prin plasarea unor senzori multipli în ileon, contracții pulsatile intense la acest nivel și care ar explica patogenia diareii.

Colonul. Chiar dacă există anomalii motorii ale intestinului subțire ce duc la creșterea volumului fluidului ce intră în colon, acesta are două mecanisme de compensare :

1) timpul de tranzit, care este de 10 ori mai mare decât în ileon, ceea ce permite :

— absorbția apei și electroliților ;

— fermentația : transformă carbohidrații neabsorbiți în acizi grași volatili ce vor fi absorbiți prin epiteliul colonic.

2) absorbția : în colon pot fi absorbiți 4—5,7 l/zi.

În diareele cronice s-au constatat alterări ale motilității colonice :

1. Sunt accentuate în colonul proximal mișcările propulsive (probabil induse de o distensie excesivă, prin fluidul ileal cu volum sporit) datorită :

— secreției crescute în ileon ;

— absorbției scăzute în ileon ;

— motilității crescute în ileon.

Consecința acestor mișcări propulsive masive este diareea, în mecanismul căreia intervin :

a) accelerarea tranzitului cu o marcată reducere a absorbției, deoarece scade timpul de contact între conținut și epiteliul mucoasei ;

Scanned with OKEN Scanner

b) expulzia bacteriilor ce nu pot face fermentația carbohidraților. Aceștia, prin mecanism osmotic produc diaree ;

2. În colonul distal, în sindroamele diareice s-a constatat o reducere marcată a activității contractile, astfel încât colonul stâng devine incompetent și va permite conținutului intestinal din colonul descendent să intre în rect.

Există o categorie de bolnavi care se plâng de diaree, dar volumul scaunelor este normal iar ei, de fapt, suferă de o incontinență fecală.

Anomalia motorie este singura cauză a eliminării frecvente a scaunelor. S-a demonstrat că acești pacienți nu pot reține în rect un volum standard de soluție salină. Testele ce probează funcția sfincterului demonstrează diminuarea competenței acestuia. Deci, este o anomalie a activității motorii anorectale. De fapt, termenul de diaree motorie s-ar aplica numai acestei categorii de pacienți, la care anomalia motorie anorectală produce defecații frecvente, dar fără ca volumul scaunelor să crească.

În concluzie, apariția și propagarea unor tipuri de activități motorii anormale, atât în intestinul subțire cât și în colon, pot constitui unul din mecanismele patogenice ale diareei cronice.

Există o strânsă corelație între anomalia motorie (ce poate fi primitivă) și tulburările secretorii și absorbtive (induse secundar), fiind valabile și mecanismele inverse : excesul de fluid intestinal, datorat secreției crescute sau absorbției scăzute, poate genera anomalii motorii.

Read a imaginat aceste corelații vicioase sub forma unei spirale (fig. 111).

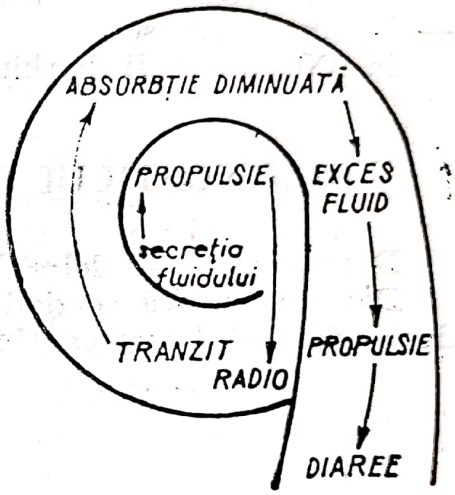


Fig. 111. Corelația secreție — absorbție — motilitate — s. diareic.

Condiții etiologice însoțite de diaree motorie

De cele mai multe ori este secundară altor afecțiuni și este vorba de o dereglare secundară a motilității intestinale (cu excepția colonului iritabil). De exemplu, diareele secretorii, prin excesul de volum, stimulează mișcările propulsive intestinale, chiar dacă motilitatea intestinală este normală. Diareele din sindromul de malabsorbție se datorează excesului de volum lichidian neabsorbit intraluminal.

Unele diaree motorii se datorează lezării musculaturii sau inervației intestinale.

CLASIFICAREA AFECȚIUNILOR CE EVOLUEAZĂ CU DIAREE MOTORIE SECUNDARĂ

1. S. diareice secretorii → s. Zollinger-Ellison
   ↘ holera pancreatică

   | exces de volum intraluminal
   ↓
   Diaree motorie secundară

2. Sindromul diareic osmotic — exces de volum intraluminal

Scanned with OKEN Scanner

3. S. malabsorbție { Boli pancreatice / Boli intestinale / Hipocorticism } → *Exces de volum* intraluminal

↓

Diaree motorie secundară

4. B. sistemice ce afectează și motilitatea intestinală prin leziuni ale musculaturii sau nervilor

— Leziuni ale peretelui intestinal { Sclerodermie / Lupus sistemic / Amiloidaza } → *S. stază intestinală* ↓ proliferarea germenilor ↓ deconjugarea de săruri biliare și diaree secretorie

— Leziuni ale plexurilor nervoase → Diabetul zaharat

— Leziuni nervoase în SNC → B. Parkinson

DIAGNOSTICUL UNUI SINDROM DIAREIC CRONIC

Diareea acută = debut brusc, durată de câteva zile.

Diareea cronică se definește ca episod diareic ce durează mai mult de 2 săptămâni sau ca simptome reapărute după episodul inițial.

ANAMNEZA

Prima etapă permite câteva delimitări. Astfel, istoricul reține debutul și orientarea diagnosticului spre un :

I. *S. diareic acut, autolimitat* (3—7 zile) sau un *s. diareic cronic exacerbat.*

Cel mai adesea se pot contura și câteva alte simptome ce se asociază astfel : *s. diareic* cu :

— s. deshidratare (orientează spre o boală inflamatorie intestinală) ;

— s. febril ;

— s. de denutriție ce sugerează, de obicei, afecțiuni ce evoluează cu malabsorbție.

II. *Aspectul macroscopic al scaunelor* poate sugera etiologia.

Scaunele sanguinolente sugerează :

— boli inflamatorii colonice ;

— neoplasme colonice ;

— diverticuloză.

Scaunele nesanguinolente sugerează :

— s. malabsorbție ;

— colon iritabil.

Alte date privind aspectul macroscopic al scaunelor :

— Abundent :

  — apos, grăsos = boală intestin subțire ;

  — steatoreic = boală pancreatică ;

— Cu mucus :

  — colon iritabil ;

  — tumoră viloasă a colonului.

Scanned with OKEN Scanner

III. *Afecțiune digestivă sau boală sistemică (sau extradigestivă).*

Când simptomele gastrointestinale sunt pregnante, de obicei diareea este în contextul unei afecțiuni digestive. Reținem câteva din aceste simptome, cât și sugestii diagnostice :

— colici abdominale —→ afecțiune intestinală ;
— dureri epigastrice, vărsături —→ pancreatită recurentă ;
— constipație episodică —→ s. subocluziv ;
— tenesme rectale —→ boală colon sigmoid sau rect ;
— hepatomegalie —→ amiloidoza, ciroza hepatică.

Când, în afara sindromului diareic, nu este evidentă simptomatologia digestivă, în schimb sunt simptome generale pe prim plan, diagnosticul se orientează spre afecțiuni ce interesează secundar tubul digestiv.

1) **Orarul scaunelor :**

— diaree nocturnă = boală organică ;
— diaree matinală = colon iritabil ;
— diaree în post = diaree secretorie.

2) **Relația cu evenimente diverse** care sugerează etiologia diareei.

Anamneza reține :

a) *Intervenții chirurgicale :*
— pentru ulcer ;
— colecistectomie ;
— genitale.

Diareea postintervenții sugerează :
— s. aderențial cu.: { — s. subocluzive ; + — s. populare bacteriană patologică ;
— s. malabsorbție secundară maldigestiei ;
— demascarea unei enteropatii anterior preexistente.

b) *Consum de antibiotice pentru alte afecțiuni.*

c) *Călătorii în zone geografice* unde există o patologie endemică, ex : Entamoeba, Schistosoma, Giardiaza.

d) *Relația cu alimentele,* ingestia de :
— alcool, grăsimi = pancreatite ;
— lapte, zaharuri } deficiență de dizaharide.

e) *Iradieri pe abdomen* —→ dezvoltarea s. aderențial.

f) *Abuz de laxative.*

3) **Simptome asociate**

Durerea :
— periombilical = intestin subțire ;
— suprapubian = colon ;
— epigastric = pancreas ;
— tenesme rectale = afecțiune sigmoid sau/și rect.

Febra = acțiune organică.

Scăderea ponderală = s. malabsorbție sau neoplasm.

Scanned with OKEN Scanner

Pot orienta diagnosticul, dar nu sunt decisive.

— *S. anemic* apare în s. malabsorbție, neoplasme, boli inflamatorii colonice, diverticuloze.

— *S. biologic inflamator* (leucocitoză, VSH, fibrinogen) poate fi asociat anemiei sau izolat și are cam aceeași semnificație.

— *S. de deshidratare* cu modificări electrolitice (Na, Cl, K, bicarbonați ↙) sugerează s. malabsorbție, afecțiune colonică.

Ca seric, fosfor seric ↙ sugerează un sindrom de malabsorbție.

timp de protrombină ↑

proteine serice ↙ *(albumine)*

lipide serice ↙

ALTE EXAMENE

Examenul scaunelor

1) Teste pentru evidențierea sângelui : hemoragii oculte (guaiac, Adler), totdeauna sugerează o afecțiune organică inflamatorie, neoplazică, diverticuloză sau hemoroizi.

2) Frotiu pentru a cerceta :
— stafilococ auriu ;
— *Candida albicans.*

3) Frotiu pentru a cerceta prezența de polinucleare :
— infecție bacteriană ;
— mononucleare = febra tifoidă.

4) Coproculturi pentru :
— *Salmonella, Shigella ;*
— *Yersinia enterocolica ;*
— *Campylobacter jejuni.*

5) Ex. coproparazitologic — giardiaza.

Sigmoidoscopia

Rectoscopia (± biopsie) are următoarele indicații :

1) Diaree cu scaune sanguinolente.
2) Orice diaree cronică de origine neprobată.
3) Suspiciune de :
— boală inflamatorie cronică ;
— colită pseudomembranoasă ;
— amibiază sau schistosomiază ;
— abuz de laxative.

Irigoscopia

Evidențiază :
— Leziuni ulcerative ale mucoasei ;
— Anomalii de lumen :
  — stenoze, dilatații ;
  — diverticuli ;
— Mase tumorale, stenoze.

Teste pentru malabsorbție

Dozarea grăsimilor în scaun :

A. Steatoree ≧ 7 g/24 h lipide (colectat 3 zile, dietă cu 70—100 g lipide/24 h).

Scanned with OKEN Scanner

B_1. Test cu D xiloză :
- Anormal :
  — afecțiuni jejunale ——→ biopsie jejunală ;
  — s. populare bacteriană patologică → dg. pozitiv prin jejunoculturi și Breath test.
— Normal = insuficiență pancreatică :
  — teste ce probează funcția exocrină pancreatică ;
  — explorări imagistice : ecografie, tomografie computerizată, pancreatocolangiografie endoscopică.

B_2. Radiografie jejun + ileon (diverticuli jejunali ; leziuni ileon terminal).

C. Test Schilling Vit. B_{12} ; Breath test cu acizi biliari marcați.

Teste diagnostice pentru sindrom diareic prin secreția unor substanțe circulante

Gastrinom :	— secreția gastrică acidă ↑ ↑ ↑ — gastrina plasmatică ↑ ↑ — test de provocare cu secretină
VIP om :	— secreția gastrică acidă ↓ — calciu seric — VIP plasmă ↑ ± catecolii urinari ↑ ± calcitonina ↑
Somatostatinom	— secreția gastrică și pancreatică exocrină ↓ ↓ ↓ — glucoză plasmă + urină ↑ ↑ — somatostatina plasmatică ↑
Carcinoid :	— secretonină serică ↑ ↑ — 5 HIAA urină ↑ ↑
Carcinom medular tiroidian	— calcitonina plasmatică ↑ ↑
Hipertiroidism	— T_3, T_4, TSH ↑ ↑ plasmă

SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Definiție

Malasimilația este un sindrom ce însoțește afecțiuni de etiologie foarte complexă ale tubului digestiv sau extradigestive, care afectează una sau mai multe din etapele fiziologice ale digestiei și absorbției.

În esență, *digestia-absorbția* se rezumă la trei etape : etapa intraluminală, etapa intestinală, cu două faze (prima în marginea în perie, adică la suprafața enterocitului și a doua în interiorul enterocitului) și etapa de transport pe cale limfatică sau portală, spre ficat sau spre circulația sistemică.

Deci, este mai corect tratamentul de malasimilație, deoarece cuprinde atât tulburările de digestie cât și absorbția propriu-zisă. Există afecțiuni ce evoluează numai cu tulburări de absorbție. Desigur că afectarea digestiei va avea drept consecință și o malabsorbție.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul de malasimilație nu se confundă cu denutriția. Resursele compensatorii ale organismului sunt remarcabile, astfel încât, în fazele incipiente ale afecțiunilor, acestea funcționează ca mecanisme adaptative. Denutriția poate să apară în etapele avansate ale sindromului de malabsorbție. Sindromul de malabsorbție nu se însoțește întotdeauna de sindromul diareic cronic. Capacitatea colonului de a compensa absorbția deficitară a apei și electroliților este mare (4 l/zi). Desigur că substanțele nutritive ce nu au fost absorbite în etajele superioare se vor elimina în exces, indiferent de numărul și volumul scaunelor. De regulă, însă, s. de malabsorbție evoluează cu s. diareic cronic, deoarece unele substanțe ce nu se absorb vor influența fie absorbția, fie secreția.

DIGESTIA ȘI ABSORBȚIA PROTEINELOR

Dieta zilnică conține 60—110 g proteine.

Proteinele din lumenul intestinului subțire provin din alimente (60—80 g/24 h), sucuri digestive (30 g/24 h), celule intestinale descuamate ;25 g/24 h), exsudare plasmatică și secreția de IgA (2—4 g/zi).

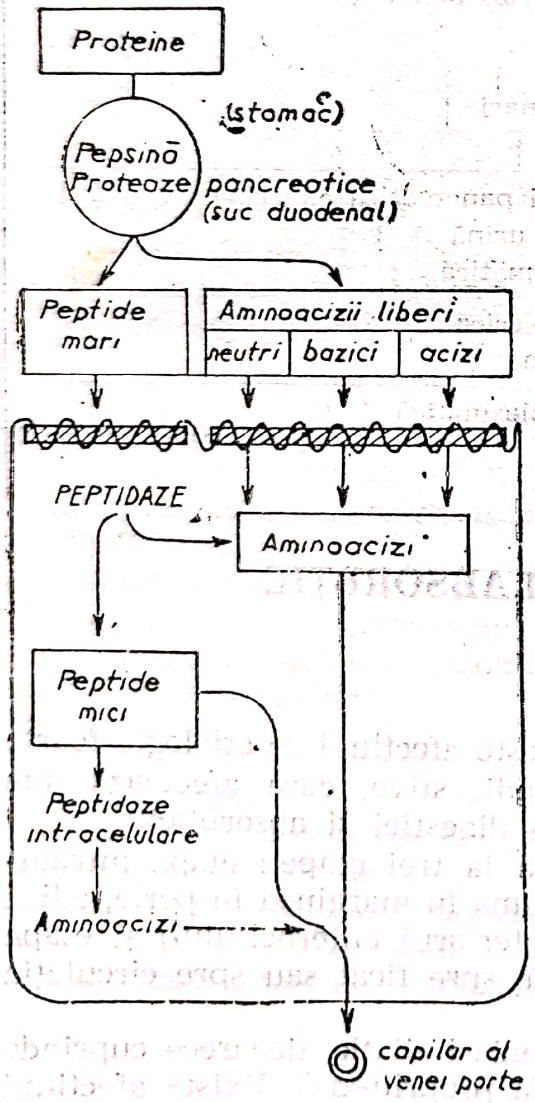


Fig. 112.

Toate proteinele, indiferent de sursă, sunt hidrolizate identic de enzimele digestive absorbtie în proporție de 90—95 % în primii 80—100 cm ai jejunului.

Digestia gastrică (prin pepsina activată de *p*H acid) interesează numai proteine cu acizi aromați care sunt scindate cu oligoproteine și aminoacizi. Digestia pancreatică (activată de tripsină), prin exopeptidaze și endopeptidaze va genera oligopeptide și puțini aminoacizi (fig. 112).

În marginea în perie a enterocitului au loc atât procese de digestie prin peptidaze ce finisează digestia oligopeptidelor eliberând aminoacizi și peptide mici, cât și procese mediate de cărăuși ce transportă aminoacizii liberi din lumenul intestinal.

DIGESTIA ȘI ABSORBȚIA LIPIDELOR

Ficatul prin secreția bilei, colecistul (rezervorul interprandial), pancreasul sursă a lipazei, cât și mucoasa duodenală ce secretă colecisto-

Scanned with OKEN Scanner

kinina și secretina constituie un veritabil angrenaj necesar digestiei și absorbției lipidelor (fig. 113).

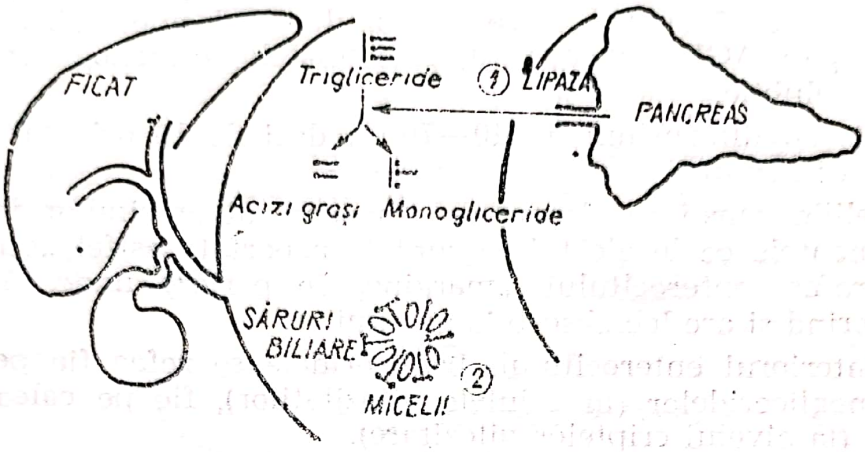


Fig. 113. Digestia și absorbția lipidelor.

1) Lipaza pancreatică scindează trigliceridele în acizi grași liberi și monogliceride (fig. 114).

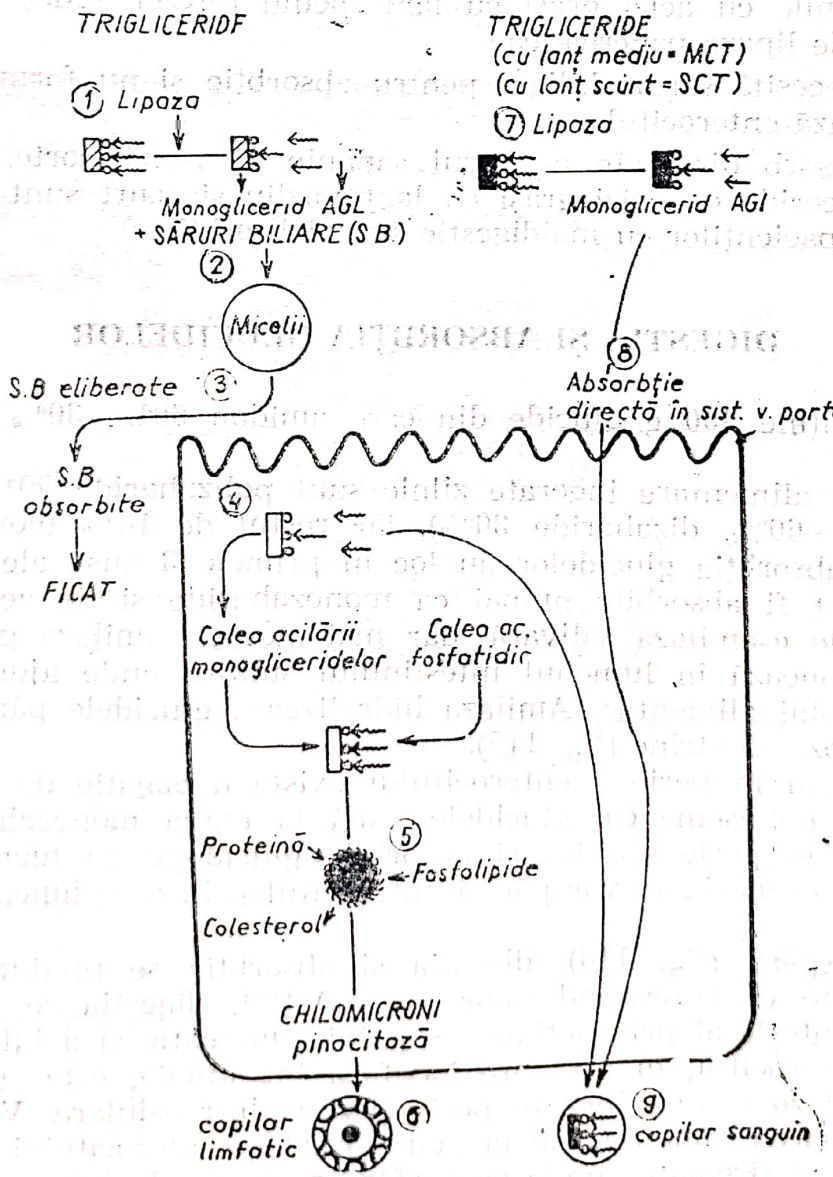


Fig. 114.

Scanned with OKEN Scanner

2) Formarea miceliilor. Sărurile biliare sunt molecule complexe cu o parte hidrofobă nepolară și o parte hidrofilă polară. Această structură le permite să fixeze, între mai multe molecule, substanțele insolubile în apă : AGL, colesterolul, fosfolipidele, α-monogliceridele, vitaminele liposolubile.

Miceliile au dimensiuni de 40—70 Å, deci de 10 ori mai mici decât particulele din emulsii.

3) Miceliile constituie forme de transport al grăsimilor în lumen.

Componentele ce le alcătuiesc sunt transportate astfel „eficient", până la suprafața enterocitului („marginea în perie"), unde sărurile biliare se desprind și are loc absorbția grăsimilor.

4) În interiorul enterocitului, trigliceridele se refac fie pe calea activării monogliceridelor (în celulele vilozităților), fie pe calea β-glicerofosfatului (la nivelul criptelor vilozitare).

5) Trigliceridele se combină apoi cu proteinele + colesterolul și fosfolipidele și formează chilomicronii.

6) Aceștia vor fi absorbiți în capilarul limfatic.

7) Grăsimile cu acizi grași cu lanț mediu (MCT), scurt (SCT) sunt hidrolizate de lipaza pancreatică.

8) Nu necesită săruri biliare pentru absorbție și nu formează micelii, traversează enterocitul.

9) Se absorb direct în capilarul sanguin al venei porte. De aceea, aceste trigliceride cu acizi grași cu lanț mediu și scurt sunt folosite în alimentația pacienților cu maldigestie și malabsorbție.

DIGESTIA ȘI ABSORBȚIA GLUCIDELOR

Dieta conține 400 g glucide din care amidon 60%, 30% sucroză și 10% lactoză.

Glucidele alimentare ingerate zilnic sunt polizaharide 90% (amidon, glicogen, 50—60%, dizaharide 30%), iar restul de 10% monozaharide. Digestia și absorbția glucidelor au loc în primele 3 anse ale jejunului. Glucidele pot fi absorbite numai ca monozaharide și de aceea vor fi hidrolizate de α-amilaza salivară, dar mai ales de amilaza pancreatică. Aceasta acționează în lumenul intestinului subțire unde ajunge concomitent cu bolul alimentar. Amilaza hidrolizează glucidele până la maltoză, maltrioză, dextrine (fig. 115).

În marginea în perie a enterocitului există o bogăție de enzime ce hidrolizează, de asemenea, glucidele până la etapa monozaharide. Tot în marginea în perie are loc și absorbția glucidelor ca monozaharide. Ulterior, monozaharidele vor părăsi enterocitul prin difuziune sau transport facilitat.

După Caspary (fig. 116), digestia și absorbția se produc în niște compartimente ce corespund unor faze. Astfel, digestia se desfășoară în lumenul intestinal prin acțiunea sucului pancreatic și a bilei = faza luminală. Enterocitul, în care are loc faza intestinală, este subcompartimentat în 2 zone, marginea în perie și zona intracelulară. Vasele limfatice și capilarele sanguine de la polul bazal al enterocitului alcătuiesc compartimentul circulator unde se desfășoară etapa de intrare în circulație.

Scanned with OKEN Scanner

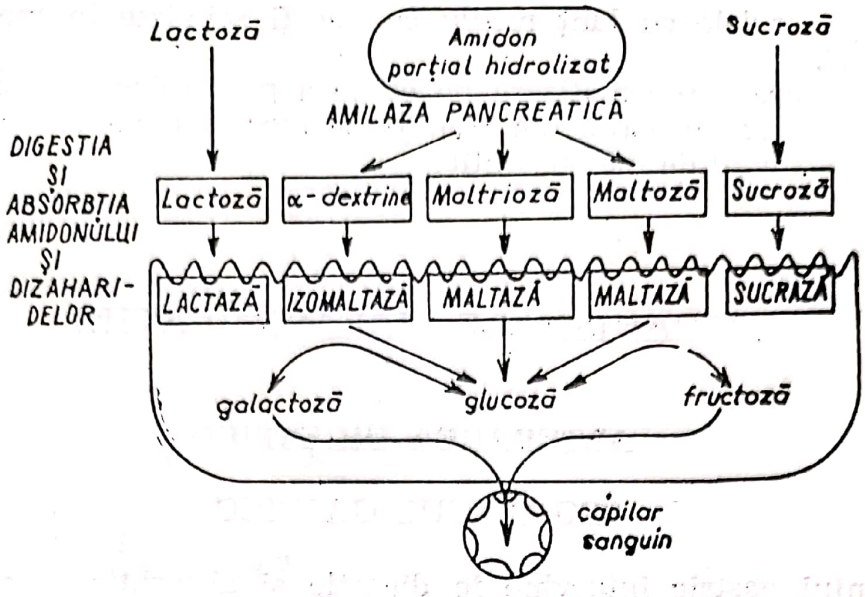


Fig. 115.

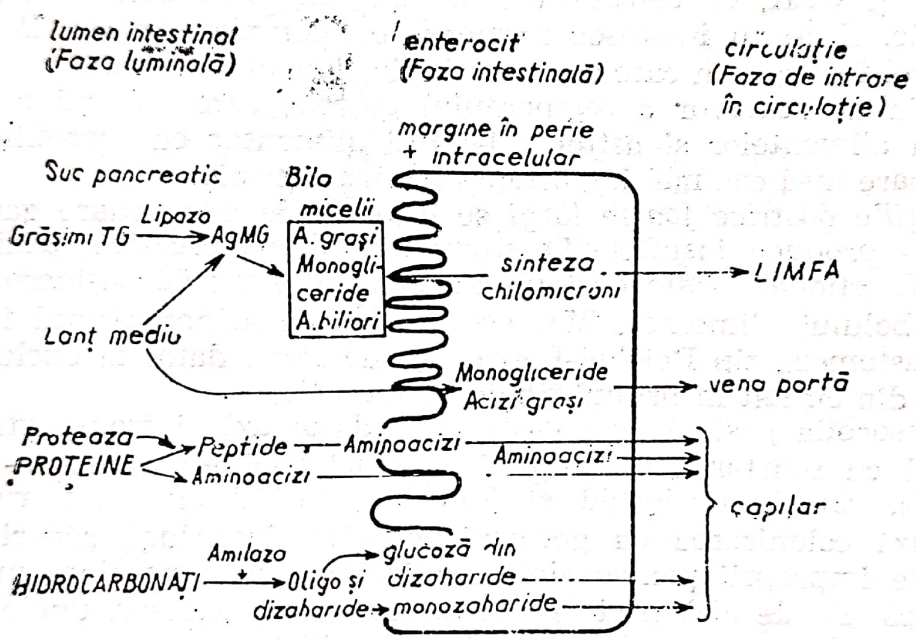


Fig. 116. Fazele digestiei și absorbției grăsimilor, proteinelor și hidrocarbonaților.

Secreția exocrină pancreatică este absolut indispensabilă pentru digestia lipidelor, glucidelor, proteinelor. Sărurile biliare vor interveni în digestia lipidelor prin participarea lor la sinteza miceliilor. Aceste procese, cu participarea secreției hepatice și pancreatice, au loc în lumenul intestinal.

S-a demonstrat că și marginea în perie a enterocitului are un rol marcat în digestie prin conținutul foarte bogat în enzime. Aici se scindează o parte din oligopeptide în aminoacizi, cât și oligo- și dizaharidele în monozaharide. La nivelul marginii în perie au loc totdeauna și procesele de absorbție pentru toate trei principiile alimentare.

Interiorul celular al enterocitului este sediul unor procese de digestie pentru unele oligopeptide ce vor fi scindate în aminoacizi, cât și

Scanned with OKEN Scanner

pentru trigliceridele cu lanț mediu ce vor fi scindate în monogliceride și acizi grași.

Este necesară o schematizare pe etape a proceselor digestive-absorbtive, deoarece numai astfel pot fi înțelese mecanismele complexe ce intervin în sindromul de malabsorbție.

MECANISMELE MALASIMILAȚIEI

ALTERAREA DIGESTIEI

SEGMENTUL GASTRIC

Segmentul gastric intervine în digestie și absorbție prin funcția sa secretorie (HCl și factor intrinsec). În duoden, HCl produce eliberarea secretinei și CCK, ce controlează secreția biliopancreatică cu implicații în digestie. Factorul intrinsec formează un complex cu vit. B_{12}, aceasta constituind forma prin care se absoarbe în ileonul terminal.

Funcția de rezervor a segmentului gastric, care asigură o evacuare ritmică a alimentelor și astfel a bolului alimentar cu secrețiile biliodigestive, pare însă cea mai importantă pentru digestie.

Rezecțiile gastrice foarte largi se însoțesc de o evacuare gastrică rapidă care produce insuficienta stimulare biliopancreatică, deci o insuficiență funcțională. Este deci un răspuns bilioexcretor asincron față de trecerea bolului alimentar. Mai accentuat este asincronismul în gastroenteroanastomoza tip Reichel-Polya față de Péan datorită excluderii duodenului din circuit în primul tip de intervenție.

Malabsorbția post rezecții gastrice se datorează și transportului jejunal rapid cu scurtarea timpului de contact (bol alimentar — mucoasa jejunului), cât și anaclorhidriei (sau hipoclorhidriei) post rezecții ce favorizează colonizarea cu germeni. Aceștia deconjugă sărurile biliare făcându-le improprii pentru sinteza miceliilor cu consecință malabsorbția lipidică. Pe de altă parte germenii consumă, excesiv, unele principii nutritive din lumen (proteine, glucide, vitamine).

Vagotomiile tronculare suprimă secreția de HCl și favorizează popularea bacteriană patologică, cu consecințe cunoscute.

În gastroenteroanastomozele tip Reichel-Polya în ansa aferentă se produce staza și are loc și o proliferare a germenilor în lumenul ei cu steatoree cât și consum de produși nutritivi.

În concluzie, intervențiile chirurgicale pentru afecțiuni gastroduodenale pot genera maldigestie și malabsorbție mai ales modificând secrețiile biliopancreatice, dar și favorizând sindromul de intestin contaminat.

De cele mai multe ori, în practică malabsorbția postchirurgie gastrică este consecința unei afecțiuni ce antedata intervenției și devine evidentă postoperator, deci este demascată de intervenție. Exemple : deficiență de lactază ; sprue ; pancreatită cronică.

Alte afecțiuni ce evoluează cu tulburări de digestie sunt :

— gastritele atrofice ;

— tumorile gastrice.

Scanned with OKEN Scanner

Secvența duodenală a digestiei este foarte importantă pentru starea de nutriție a organismului.

În lumenul duodenal : 1) se excretă atât bila, cât și sucul pancreatic ce intervin în digestie și absorbție ; 2) are loc activarea sucului pancreatic în prezența sărurilor biliare ; 3) are loc constituirea miceliilor (grăsimi + săruri biliare), formă de absorbție a lipidelor și vitaminelor liposolubile + calciu (fig. 117).

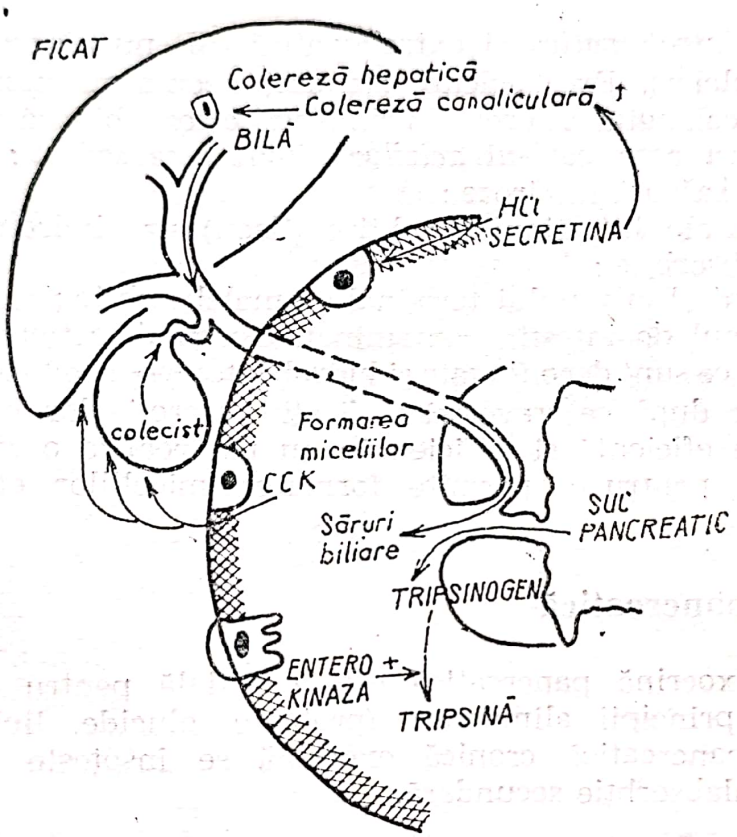


Fig. 117.

Celulele mucoase duodenale, sub acțiunea HCl, eliberează două substanțe (enterohormoni) care reglează secrețiile biliare și pancreatice : a) secretina ce crește fluxul biliar la nivelul ductulelor prin adaosul unei soluții apoase ce conține bicarbonați, la bila secretată de hepatocit ; b) CCK ce contractă vezica biliară și relaxează sfincterele canalelor excretorii, deci facilitează penetrarea secreției biliare în duoden și stimulează secreția enzimatică de suc pancreatic.

Sucul pancreatic conține enzime active (lipaza și amilaza) și inactive (proteazele). Acestea vor fi activate sub acțiunea tripsinei provenite prin activarea tripsinogenului de către enterokinază (din marginea în perie a enterocitului) activată, la rândul ei, de sărurile biliare.

Cunoașterea tuturor acestor verigi este importantă pentru a înțelege exact mecanismele intime ce intervin în unele afecțiuni ce evoluează cu maldigestie-malabsorbție.

Scanned with OKEN Scanner

Secreția biliară

— Este necesară pentru activarea tripsinei ; participă astfel la procesul de digestie realizat de pancreasul exocrin.

— Este indispensabilă formării miceliilor fără de care nu se pot solubiliza acizii grași și monogliceridele ce provind din digestia lipidelor sub influența lipazei pancreatice.

Afecțiuni ce evoluează cu malabsorbție datorită scăderii secreției biliare

Colestaza intrahepatică și extrahepatică (SB nu ajung în duoden datorită obstacolelor). Ex. : calculi, stenoze, neoplasme pancreatice, hepatice cronice, colangita scleroasă primitivă, ciroza biliară primitivă.

Afecțiuni în care pool-ul acizilor biliari este scăzut :

— sinteza scăzută în ciroze ;

— rezecții ale intestinului subțire (ileon) = sindromul de intestin scurt = malabsorbție ;

— afecțiuni ale ileonului terminal cu malabsorbție ;

— sindromul de intestin contaminat. Germenii acționează asupra sărurilor biliare ce sunt deconjugate și hidrolizate —→ produși ce se absorb parțial → dar după ce traversează ficatul, secreția lor în lumenul duodenal nu este eficientă și suficientă : nu pot realiza o concentrație micelară critică pentru a permite formarea miceliilor eficiente în absorbție.

Secreția pancreatică

Secreția exocrină pancreatică este esențială pentru digestia a trei categorii de principii alimentare (proteine, glucide, lipide). De aceea insuficiența pancreatică cronică exocrină se însoțește de maldigestie severă cu malabsorbție secundară.

Insuficiența pancreatică exocrină (condiții etiologice)

1. *Afecțiuni pancreatice*

— poncreatite cronice ;

— mucoviscidoză ;

— neoplasm pancreatic.

2. *Bolile extrapancreatice* produc insuficiența pancreatică prin mai multe mecanisme :

a) *Inactivarea leziunilor pancreatice de pH duodenal foarte scăzut* (sindrom Zollinger-Ellison).

b) *Dilutia enzimelor pancreatice* în lumenul intestinal în :

— Sindromul rezecției gastrice (golire rapidă a conținutului în ileon ;

— Sindromul Zollinger-Ellison : hipersecreție ce inundă intestinul ;

— Sindrom de exsudație intestinală.

c) *Nestimularea secreției pancreatice* datorită :

— *leziunilor duodenale :*

— atrofii post-iradiere ;

— sprue ;

— giardiază.

Scanned with OKEN Scanner

— *deficienței congenitale izolate de enterokinază* (sindrom descris de Hadorn și Farlow).

— *atrofiei congenitale de căi biliare la nou-născuți* (absența SB în duoden).

d) *Hipoproteinemiile severe* (prin malabsorbție de obicei, dar și malnutriție) duc la o scădere a sintezei enterohormonilor (CCK, secretina), dar și a enzimelor pancreatice (pancreatita trofopatică).

ALTERAREA ABSORBȚIEI

Mucoasa intestinului subțire prezintă, ca o adaptare pentru funcția absorbtivă, anumite particularități structurale. Un astfel de mecanism îl constituie prezența de valvule conivente (Kerkring), pliuri semilunare ce ocupă 30—50 % din lumen și măresc suprafața de 3 ori. Valvele sunt acoperite de vilozități în formă de deget de mănușă cu o lungime de 1 mm care măresc suprafața absorbtivă de 30 ori. Vilozitatea este unitatea funcțională în procesul de absorbție-digestie. O vilozitate conține în axul său corion, un capilar limfatic chilifer central, arteriolă și venulă, și este acoperită de celule epiteliale (enterocite).

Enterocitul are o margine în perie la polul apical, alcătuită din microvilozități. Prezența acestora asigură mărirea suprafeței absorbtive de 500 de ori (fig. 118).

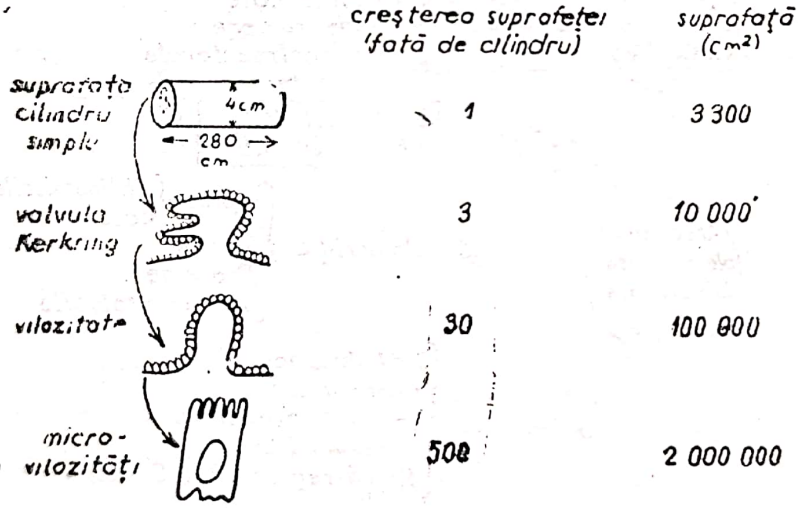


Fig. 118. Creșterea suprafeței intestinului subțire prin modificări structurale.

Absorbția diverselor substanțe nutritive are loc în anumite zone „dotate" cu specificitate (fig. 119).

Astfel, în jejun se absorb glucidele liposolubile, proteinele și vitaminele (cu excepția vit. B_{12}), iar în ileon are loc absorbția vit. B_{12} și a sărurilor biliare ce reintră astfel în ciclul enterohepatobiliar.

Cunoașterea mecanismelor și sediului absorbției permite o clasificare a afecțiunilor ce evoluează cu alterarea complexă a absorbției.

Aceste afecțiuni sunt prezentate în figura 120.

Rezecțiile intestinale practicate pentru diverse afecțiuni sunt situații în care absorbția este alterată datorită scăderii suprafeței active.

Scanned with OKEN Scanner

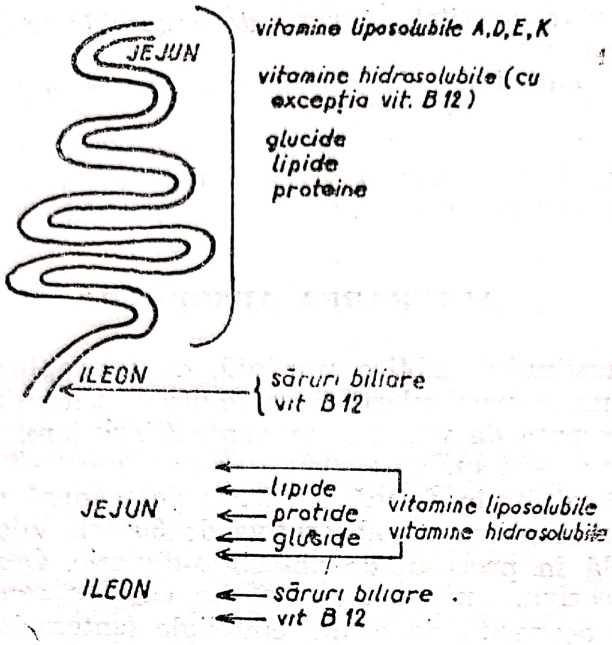


Fig. 119.

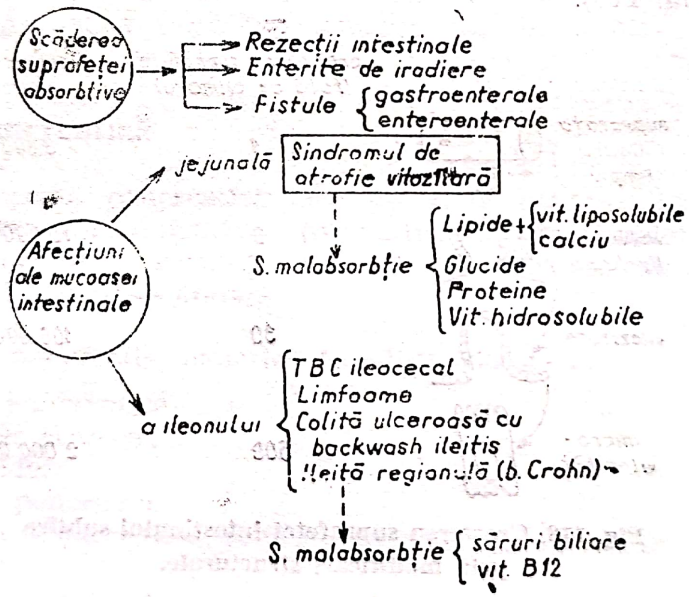


Fig. 120.

Există procese adaptative foarte importante, constând în hipertrofia și multiplicarea vilozităților sau/și creșterea numărului de enterocite. Adaptarea este mai intensă la copii și tineri și atunci când rezecțiile intestinale sunt mai mici de 1 m. Rezecțiile jejunale sunt compensate și de intestinul distal, dar rezecțiile ileonului nu pot fi compensate de intestinul proximal. Rezecțiile ileonului ce depășesc 1 m se asociază de malabsorbție. Se consideră că, pentru supraviețuire, sunt necesari minimum 30—50 cm de intestin.

Alterarea absorbției intestinale este apanajul a două categorii de afecțiuni : ce interesează preferențial jejunul generând sindromul de atrofie vilozitară (prototip sprue) ; ce se localizează preferențial la nivelul ileonului (boala Crohn, TBC, ileocecal, rectocolita ulcerohemoragică cu „backwash ileitis", limfoamele intestinului subțire).

Deoarece în jejun se absorb majoritatea principiilor alimentare digerate (aminoacizi, acizi grași, monozaharide, electroliți, vitamine hidrosolubie, acid folic), malabsorbția din afecțiunile jejunale este severă. Diareea ce însoțește această malabsorbție este de obicei generată de neabsorbția glucozei și este de tip osmotic.

Afecțiuni ce evoluează cu atrofie vilozitară jejunală

Pentru a înțelege unele aspecte ale sindromului de atrofie vilozitară, este necesară cunoașterea cineticii reînnoirii epiteliului intestinal (fi. 121).

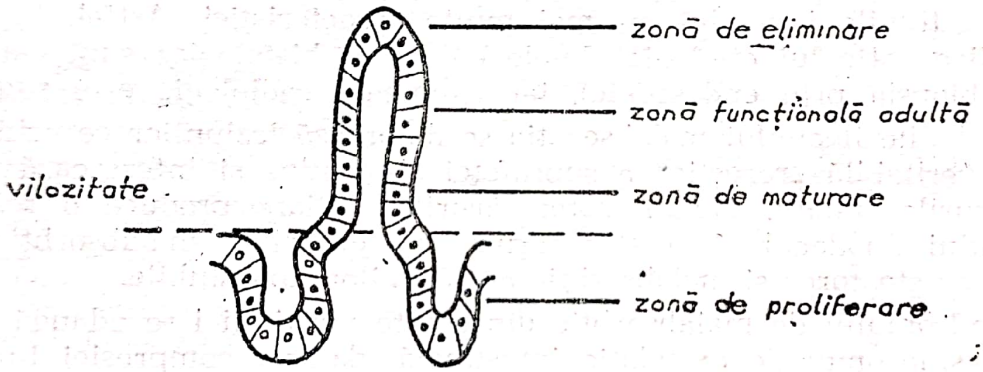


Fig. 121.

Reînnoirea epiteliului intestinal este cea mai rapidă din organism (3—5 zile) și are loc în 3 etape : multiplicare, proliferare (la baza criptelor), ulterior migrarea către suprafața mucoasei concomitent cu o diferențiere funcțională (în celule absorbante adică enterocite și celule calciforme) și, în final, exfolierea la vârful vilozității.

Procesul este stimulat de : realimentare, rezecții intestinale, vagotomie, tiroxină, hormon de creștere, gluco- și mineralocorticoizi, gastrină și glucagon.

Procesele sunt inhibate de : inaniție, alimentare parenterală, deficiențe de vit. B_{12} și acid folic, simpatectomia, adrenalectomia, hipofitectomia.

Agresiuni fizice și chimice, ca și iradierea, produc disfuncția celulelor din zona de multiplicare și atrofie vilozitară.

I. 1. *Enteropatia glutenică* (steatoreea idiopatică, boala celiacă, sprue netropical).

2. Sprue colagenic (îngroșare colagenică a membranei bazale a enterocitelor și criptelor Lieberkühn).

Scanned with OKEN Scanner

3. Sprue hipogammaglobulinemic — deficit (absență) de plasmocite secretori de IgA și IgM din peretele intestinal.

4. Dermatita herpetiformă (Düring-Brocq).

6. Boala lanțurilor grele (atrofie vilozitară prin infiltrația submucoasei și a unor ganglioni cu plasmotice secretânde).

II. Medicația antimitotică :

— unele citostatice ;
— antagoniști acid folic, PAS ;
— colchicina ;
— neomicina.

III. Enterita de iradiere.

IV. Neoplasmele infiltrative ale peretelui intestinal (limfosarcoame, limfoame, boala Hodgkin).

Afecțiunile ileonului

În ileon se absorb sărurile biliare, vit. B_{12} și unii acizi grași ce au excedat capacitatea jejunală de absorbție.

Afecțiunile ileonului au mai multe caracteristici. Astfel, în stabilirea diagnosticului etiologic, datele clinice și histologice sunt caracteristice (biopsia prin endoscopie), iar examenul radiologic este sugestiv.

În bolile ileonului malabsorbția se datorează leziunilor ce echivalează cu o veritabilă „rezecție" a suprafeței absorbtive și interesează vit. B_{12} și sărurile biliare. Malabsorbția sărurilor biliare produce o scădere a pool-ului duodenal al acestor săruri, cu consecință malabsorbția grăsimilor cu steatoree și malabsorbție a grăsimilor liposolubile.

Sindromului de malabsorbție din aceste afecțiuni i se adaugă de obicei și sindromul de exsudație intestinală (datorat compresiei limfatice), sindromul de populare bacteriană patologică (datorat stenozelor segmentare cu stază). Deficitul de transport însoțește limfoamele care, prin infiltrația limfocitară cât și interesarea ganglionilor, blochează capilarele sanguine și limfatice.

Afecțiunile mai frecvente sunt cele ce evoluează cu inflamație cronică nespecifică (boala Crohn și, rectocolita ulcerohemoragică cu „back-wash ileitis") sau specifică (TBC ileocecal).

Bolile neoplazice ale ileonului cuprind limfoame ce infiltrează submucoasa ileonului, sau infiltrația ileonului poate fi o localizare în cadrul unui limfom generalizat.

Diareea din afecțiunile ileonului se datorează în principal malabsorbției sărurilor biliare (diaree colerică), ce trec în colon și sunt deconjugate și dehidroxilate generând compuși cu rol secretagog asupra mucoasei colonice. Se adaugă desigur și mecanisme ce aparțin sindroamelor conexe.

Steatoreea din afecțiunile ileonului datorate scăderii pool-ului acizilor biliari.

În mod normal, sărurile biliare sunt transformate în acizi biliari liberi ce sunt absorbiți pasiv în ileon iar restul se elimină.

Zilnic se produc 6—8 cicluri enterohepatice și la fiecare ciclu se pierde o cantitate prin eliminare fecală, ce este suplinită de sinteza „de

Scanned with OKEN Scanner

novo" a ficatului. Ficatul poate sintetiza până la 400—800 mg/zi (fig. 122). Dacă pierderile depășesc 1 gram pe zi, ficatul nu mai poate acoperi prin sinteză deficitul și pool-ul scade (normal acesta este de 4—6 g/zi). Când există pierderi crescute prin fecale, tentația este de a recircula mai frecvent sărurile biliare pentru a crește sinteza hepatică. Până la un punct acest mecanism compensator este eficient, dar la un moment dat chiar creșterea numărului de cicluri este generatoare de pierderi și mai mari prin fecale.

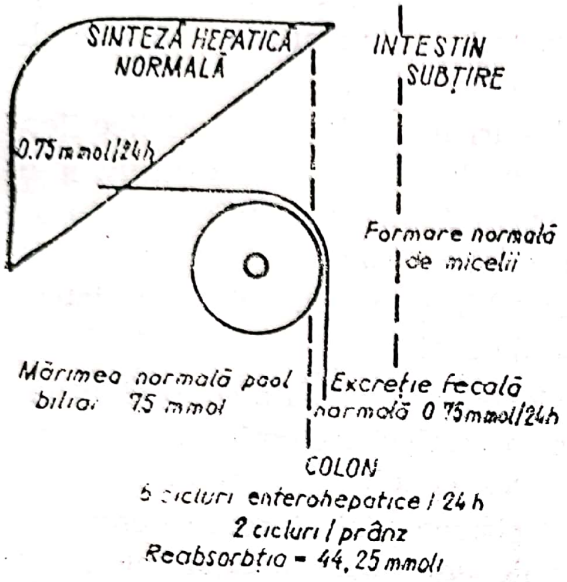


Fig. 122. Ciclul enterohepatic al acizilor biliari.

1. Reabsorbția în ileon este aproape 100%. 2 Pierderile (0,75 mmoli/24 h) sunt compensate prin sinteza hepatică. Absorbția eficientă + sinteza hepatică ce înlocuiește pierderile mențin un pool de acizi biliar, care este supus ciclului enterohepatic. Pool-ul normal asigură o concentrație bună în duoden pentru formarea miceliilor.

Când scade pool-ul de săruri biliare cantitativ, acestea apar diluate în lumen și funcția lor de a produce micelii este foarte scăzută și astfel se explică malabsorbția. Capacitatea de micelizare este afectată la o concentrație de săruri biliare $\leq 2{,}5$ mM/l în lumen.

S-au descris trei condiții clinice cu sindrom de malabsorbție a acizilor biliari :

Tip I malabsorbție se datorează unei afecțiuni a ileonului terminal sau unei rezecții de ileon terminal (fig. 123, *a*).

Tip II malabsorbție se datorează unui deficit primar de transport al acizilor biliari. Nu se poate demonstra nici o anomalie *(radiologic* sau

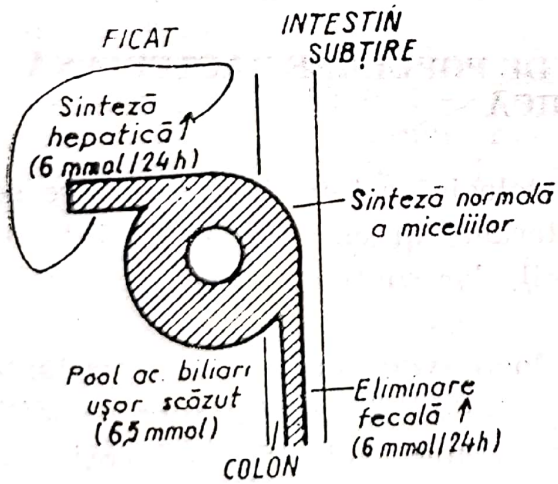


Fig. 123, a.

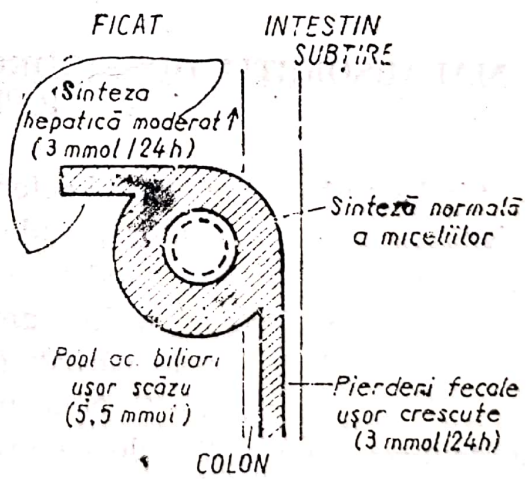


Fig. 123, b.

morfologic) a mucoasei ileonului. Dacă se administrează colistiramină va scădea volumul scaunului. Se decelează doar o cantitate ușor crescută a acizilor biliari în scaun. Cazurile întâlnite de pediatri sunt severe dar la adulți acesta nu este un sindrom cu evoluție gravă (fig. 123, *b*).

Scanned with OKEN Scanner

Tip III malabsorbție apare, cel mai frecvent, după colecistectomie, dar și în alte entități gastroenterologice și se caracterizează prin creșterea acizilor biliari în scaun, în absența unei afecțiuni ileale (fig. 123,c).

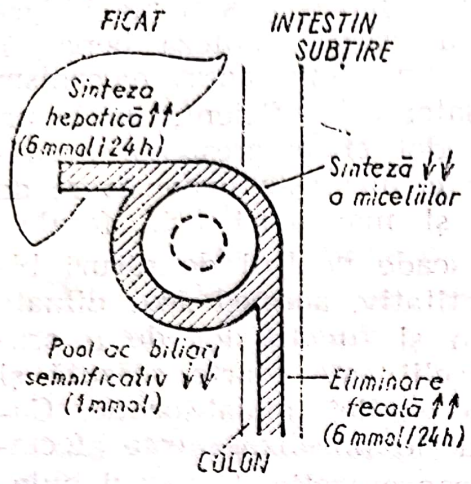


Fig. 123, c.

Dozarea decelează cantități crescute de acizi biliari în scaun. Chiar și în această situație trebuie de menționat că nici de departe nu se ating cantitățile enorme de acizi biliari în scaun caracteristice ileopatiilor. Pe de altă parte, cantitatea eliminată prin fecale nu atinge acel prag care să explice diareea secretorie. De aceea probabil și răspunsul la colistiramină lasă de dorit.

Există ideea că majoritatea pacienților cu diaree postcolecistectomie au alte afecțiuni sau condiții patogenice preexistente colecistectomiei și ce se demască și decompensează ulterior. Ex. : gastrectomie anterioară ; vagotomie ; pancreatite recurente ; enteropatii prin carențe enzimatice, enteropatie glutenică etc.

Nu se cunoaște mecanismul exact al malabsorbției.

Se sugerează creșterea numărului de cicluri enterohepatice a acizilor biliari, ceea ce face ca preluarea lor la nivelul ileonului să fie scăzută.

Este posibil, mai ales la pacienții cu vagotomie, să existe și un tranzit intestinal accelerat, ceea ce va conduce la o malabsorbție de acizi biliari.

MALABSORBȚIA DIN SINDROMUL DE POPULARE BACTERIANĂ PATOLOGICĂ

Sindromul de populare bacteriană patologică a intestinului subțire se referă de fapt la o suprapopulare bacteriană în anumite zone. Intestinul subțire nu este în mod normal steril, dar conține un număr definit de germeni în diversele sale segmente.

Sindromul de ansă „oarbă" („blind loop syndrome") este o variantă în care popularea bacteriană patologică este consecința unor condiții anatomice sau funcționale ce produc stază intestinală. Staza favorizează atât proliferarea germenilor cât și ascensiunea lor. Există însă și multe alte situații etiologice care conduc la contaminarea excesivă a intestinului subțire. Consecințele ce privesc sindromul de malabsorbție sunt de trei categorii :

— consumul produșilor nutriționali din lumenul intestinal (25%) ;
— scăderea pool-ului acizi biliari ;
— leziuni ale enterocitelor.

Scanned with OKEN Scanner

MALABSORBȚIA PRIN BLOCAJUL TRANSPORTULUI CĂII LIMFATICE ȘI ÎN SISTEMUL VENEI PORTE

Se descriu afecțiuni în care sunt interesate căile limfatice ce transportă produșii absorbiți : limfoamele, tuberculoza intestinală, limfangiectazia intestinală congenitală. În boala Whipple (afecțiune sistemică, de etiologie bacteriană), blocajul limfaticelor se datorează infiltratului cu macrofage al laminei propria dar și compresiei vaselor limfatice prin adenopatiile caracteristice acestei afecțiuni.

Toate afecțiunile ce produc hipertensiune portală se pot însoți de s. malabsorbtiv.

Pericarditele constrictive, insuficiența cardiacă congestivă prin stază în vena cavă inferioară și vene suprahepatice creează hipertensiune portală cu aceleași consecințe.

De obicei, afecțiunile ce evoluează cu blocajul transportului limfatic și venos se însoțesc și de sindrom de exsudație.

SINDROME CU MALABSORBȚIE SELECTIVĂ

(Deficite de absorbție, digestie sau transport)

Deficiență de lactoză : lactoza nescindată este osmotic activă și produce diaree. Deficiența enzimei poate fi :

— congenitală ;

— dobândită : b. Crohn, rectocolită, enterite, după operații de stomac (rezecții), colon iritabil etc.

Deficiență de absorbție a monozaharidelor (glucoză, fructoză, galactoză) : clinic, hipoglicemie (malabsorbția glucozei) ;

Deficiență de absorbție a aminoacizilor :

— boala Hartnup — deficit de transport al triptofanului în enterocit și tub renal ;

— malabsorbția imidacilglicinică — hiperprolinurie ;

— malabsorbția cistinei — cistinurie, litiază renală, distrofie a musculaturii faciale și scapulohumerale ;

— malabsorbția metioninei evoluează cu diaree cu acid hidroxibutiric și encefalopatie.

Malabsorbția electroliților : 1) absorbția scăzută a Mg evoluează cu convulsii la copil, care cedează la tratament substitutiv ; 2) boala Ewanson — clorhidroreea congenitală, datorată neabsorbției clorului ; evoluează cu alcaloză congenitală, diaree cu clorhidroree ; 3) malabsorbția calciului, ce produce rahitism rezistent la tratament cu vitamina D_2 ;

Malabsorbții ale vitaminelor : 1) *vit.* B_{12} (boala Imerslung) — celulele ileale nu pot stoca și prelua vit. B_{12} deoarece lipsesc receptorii specifici. Consecința : anemia Biermer ; 2) *folați* cu consecința : anemii macrocitare și megaloblastice.

Maladia Bassen-Kornzweig — lipsa congenitală a α- și β-lipoproteinelor transportoare, cu consecință malabsorbția lipidelor.

În limfatice lipsesc chilomicronii, este prezentă steatoreea. Caracteristici : hipotonie vasculară, ataxie, retinopatie degenerativă, hematii „în țintă" sau roată dințată (acantocitoză) prezente în sânge și măduvă și hipocolesterolemie.

Scanned with OKEN Scanner

Simptome nespecifice comune

Sindrom diareic cronic cu scaune voluminoase.

Semne generale :

1. Deficit ponderal datorat malasimilației proteinelor și lipidelor.
2. Fatigabilitate prin anemie, scăderea electroliților serici, hiposuprarenalism.
3. Sindrom de deshidratare cu hipotensiune arterială.

Modificări ale aparatelor și sistemelor :

1. *Tegumente și mucoase :*

— Sindrom anemic —→ deficiență de fier, vit. B_{12}, vit. B_6, acid folic.

— Echimoze, sindrom hemoragipar —→ deficiență de vit. K și a factorilor de coagulare a ex. protrombinic.

— Edeme gambiere —→ hipoalbuminemie.

2. *Aparat cardiovascular :* hipotensiune arterială cu tahicardie anemie, s. de deshidratare.

3. *Aparat digestiv :*

— Cheiloză —→ deficiență fier, vit. B_6.

— Colici, distensie abdominală —→ malabsorbția glucidelor.

— Ascită —→ malabsorbție proteică.

4. *Sindrom endocrin :*

— Fatigabilitate —→ hipocorticism prin malnutriție proteică.

— Amenoree —→ malnutriție proteică cu insuficiență ovariană, insuficiență hipofizară secundară.

— Tetanie —→ hipoCa, Mg, K, deficiență vit. D_2.

5. *Aparat locomotor :*

— Dureri osoase —→ osteoporoză.

— Fatigabilitate musculară —→ malabsorbție de substanțe energetice (glucide, lipide).

6. *Sistem nervos :*

— Hemeralopie —→ deficiență vit. A.

— Polinevrita membrelor inferioare —→ carență vit. grupa B.

Simptome ce sugerează diagnosticul etiologic

Simptome digestive :

— Dureri abdominale : pancreatite, neoplasme digestive, b. Crohn, sindrom Zollinger-Ellison.

— Vărsături, distensie abdominală : sindrom subocluziv, pancreatite, neoplasme, b. Crohn.

Febra :

— boli inflamatorii : b. Crohn, TBC intestinal ;
— boli neoplazice : limfoame abdominale ;
— boala Whipple.

Sindrom hepatosplenomegalic + adenopatii :

— TBC ;

Scanned with OKEN Scanner

— Limfoame ;
— Amiloidoză ;
— Boala Whipple.

Erupții cutanate, eczeme — dermatita herpetiformă, psoriazis, sprue.

Condiții asociate — sugestive pentru mecanismul malabsorbției

Alterări ale digestiei :

— *Gastrice* — stomac operat, vagotomie, rezecție tip Reichel-Polya ;
— *Duodenale :*
— afecțiuni pancreatice ;
— afecțiuni hepatobiliare (ciroze, ictere colestatice).

Sindrom de malabsorbție secundar bolilor ileojejunale.

Asociază sindrom de exsudație intestinală, sindrom subocluziv cât și ulcer duodenal (consecința absenței enteroglucagonului), litiază biliară (dereglarea ciclului sărurilor biliare), litiază renală (alterarea metabolismului oxalaților). Este un sindrom de malabsorbție cu sindrom carențial foarte accentuat, deoarece este întreruptă absorbția majorității principiilor nutritive.

Sindrom de malabsorbție prin deficit de transport

Asociază : afecțiuni cardiace cu sindrom de hipertensiune al venei cave inferioare și bolile ce evoluează cu sindrom de hipertensiune portală și limfatică.

Sindrom de malabsorbție prin populare bacteriană patologică

Este sugerat de prezența condițiilor anatomice ce favorizează staza în anse (rezecții gastrice tip Reichel-Polya, diverticuli, fistule, stenoze etajate).

În diabetul zaharat și sclerodermie leziunile nervoase și musculare au drept consecință staza în anse cu populare bacteriană patologică.

TESTE DE LABORATOR

Orice pacient suspectat de tulburări digestiv-absorbtive necesită explorări complexe, prin teste etapizate, ce se pot grupa în :

Anomalii umorale secundare malabsorbției

— Albumine serice, colesterol, lipide scăzute în ser.
— Sindrom de deshidratare cu scăderea electroliților serici (Na, Cl, K↘↘). Hematocritul este uneori crescut, când nu se asociază anemia.
— S. anemie hipocromă Hb , fier seric , anemie macromegaloblastică, deficiență de vit. B_{12} și acid folic.

Scanned with OKEN Scanner

Anomalii sugestive pentru diagnostic

— Sindromul bioumoral : VSH și fibrinogen ↑ .

— Sindromul hematologic : anemie, leucocitoză cu limfopenie sau limfocitoză.

Acestea sunt relevante pentru neoplasme, hematopatii maligne sau boli inflamatorii cronice, intestinale ce evoluează cu malabsorbție.

Teste ce diagnostică sindromul de malabsorbție

Acestea se vor grupa și efectua în etape începând cu evidențierea anomaliei caracteristice pentru sindromul de malabsorbție = steatoreea.

Steatoreea este definită ca o creștere a cantității de grăsimi eliminate prin fecale, ca urmare a malabsorbției.

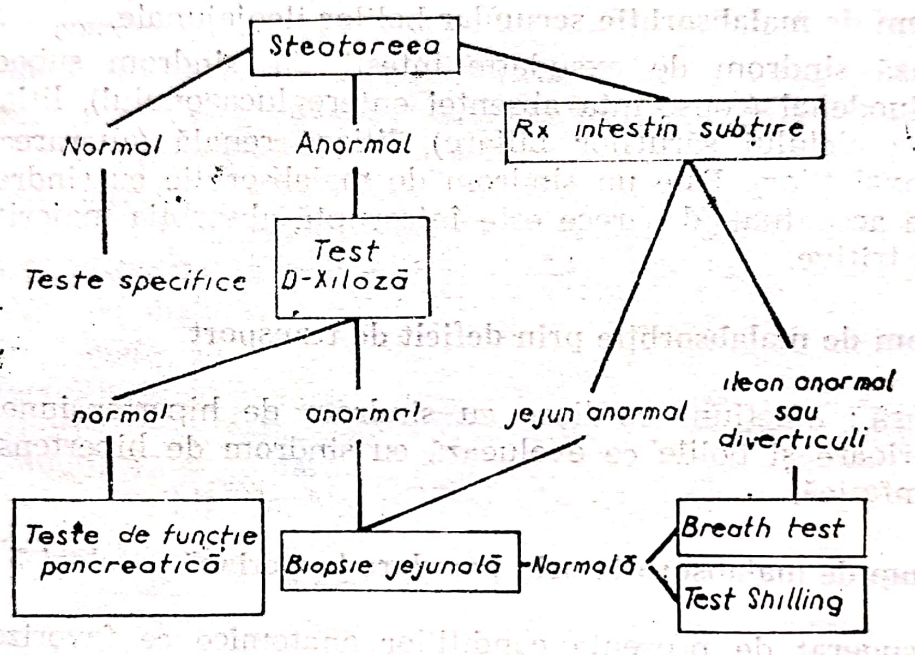


Fig. 124.

Steatoreea

Apreciere calitativă :

a) Metoda de detecție a trigliceridelor și acizilor grași în scaun, deci ca indici ai malabsorbției prin coloratie Sudan III. Nu se impune o dietă specială, iar fragmentul de materii fecale recoltat se va colora cu Sudan III, urmând a număra picăturile de grăsime la microscop (normal $\leq$ 6 picături/câmp).

Testul nu poate discerne între maldigestia pancreatică și malabsorbția intestinală.

b) Prânzul Schmidt-Strassburger. Pacientul va respecta timp de 2 zile o dietă de 100 g grăsimi/prânz și va colecta materiile fecale 72 de ore.

Se dozează grăsimile prin metoda von Camer.

Normal $\leq$ 6 g/zi. Steatoreea este cel mai fidel martor în malabsorbție.

Dacă există un sindrom de malabsorbție patent dar aprecierea calitativă a steatoreei evidențiază eliminări normale, atunci vom consi-

Scanned with OKEN Scanner

dera necesare teste speciale pentru malabsorbția selectivă (carențe enzimatice izolate). Se va efectua o biopsie jejunală cu dozări histochimice de enzime (dizaharide) și/sau testul Shilling (pentru vit. B_{12}).

În prezența unei steatorei confirmate (grăsimi în scaun > 6 g/24 h), pentru a elucida mecanismul malabsorbției și sediul leziunii se vor efectua testul cu *D-xiloză* cât și ex. radiologic al intestinului subțire.

Testul cu D-xiloză

D-xiloza este un monozaharid ce se absoarbe *numai în jejun*, deci dozarea acesteia în urină (unde va ajunge după ce penetrează în sânge) va fi un test fidel pentru defecte de absorbție a jejunului.

Se administrează oral 25 g *D*-xiloză și se dozează eliminarea urinară în 5 ore. *Normal se elimină 4 g.*

Dacă se utilizează varianta cu 5 g ingerate, eliminarea urinară este de 1,8 g la 5 ore.

Este necesar a lua în considerație următoarele aspecte :

— după 40 de ani, eliminarea urinară este mai scăzută deoarece și absorbția fiziologică scade cu fiecare decadă de vârstă ;

— când există o colonizare patologică a intestinului subțire cu germeni, aceștia consumă *D*-xiloza pentru propriul lor metabolism și astfel testul va fi alterat fără ca aceasta să semnifice alterări ale mucoasei.

Alte cauze pentru rezultatele fals negative sunt : debitul urinar scăzut, afecțiuni renale, hidratare inadecvată, ascită sau edeme periferice, vărsăturile.

Dacă testul *D*-xilozei este normal, înseamnă că există o afecțiune pancreatică cronică responsabilă pentru steatoree și se impun atât testele funcționale pancreatice, cât și explorări imagistice (ecografia și pancreatografia pe cale endoscopică prin cateterizarea ampulei Vater).

Dacă testul *D*-xilozei este alterat (pozitiv) se va efectua examen radiologic baritat al intestinului.

Examen radiologic

Examenul radiologic al jejunului poate completa explorarea cu următoarele constatări : 1) semne nespecifice dar sugerând o afecțiune jejunală (dilatări de anse, diluția contrastantului, tranzit foarte lent) ; 2)condiții sugestive pentru popularea bacteriană patologică : diverticuloză, fistule, stenoze segmentare.

Examenul radiologic al ileonului diagnostichează boala Crohn, tuberculoza și sugerează prezența limfoamelor.

Biopsia jejunală

Următorul pas în elucidarea diagnosticului este practicarea biopsiei jejunale per orală prin sucțiune (capsula Crosby Kugler).

Această explorare se poate efectua și ambulator. Sunt necesare practicarea unor probe de coagulare și aprecierea numărului de trombocite pentru a evita accidentele hemoragice.

Biopsia jejunală, într-o serie de afecțiuni, poate fi relevantă (vezi tabelul următor). Colonoscopia și mai ales ileoscopia permit prelevarea țintită a fragmentului biopsic.

Dacă biopsia jejunală indică un aspect normal al mucoasei, sunt de considerat : a) un sindrom de carență de dizaharide (se vor efectua dozări histochimice) pe fragmentul prelevat ; b) un sindrom de populare

Scanned with OKEN Scanner

bacteriană patologică jejunală. În ultimii ani s-a renunțat la jejunoculturi pe medii anaerobe datorită dificultăților de tehnică, cât și erorilor de interpretare a rezultatelor.

Aspecte histologice particulare în biopsia de intestin subțire

Aspect	Vilozități	Cripte grandulare	Epiteliul	Lamina propria
NORMAL	Înalte	Vilozități/ cripte = 4/1	Columnar	Foarte rare plasmocite, limfocite, eozinofile
CELIACHIE	Plate, turtite	3/1	Cuboidal	Foarte frecvente plasmocite, limfocite
SPRUE COLAGENICĂ	"	"	Cuboidal + infiltrat cu celule rotunde	+ Depoz. colegen + Infiltrat celule rotunde
SPRUE TROPICAL	"	"	Cuboidal + infiltrat cu limfocite	
LIPOGAMMA-GLOBULI-NEMIE	Ca la sprue	Normal	Normal	Hiperplazie limfatică nodulară, plasmocitele lipsesc
LIMFOM PRIMAR	"	Scăderea numărului	"	Histocite maligne sau limfocite ce filtrează și musculatura
B. WHIPPLE	Semiturtite	Normal	Normal	Macrofage spumoase ce conțin glicoproteine col. PAS
LIMFAN-GIECTAZIA	Limfatice dilatate	Normal	Normal	Limfatice dilatate
PARAZI-TOZE	Normal	Normal	Normal	Plasmocite ↑ limfocite ↑ eozinofile ↑
B. CROHN	Normal	Normal	Normal	Infiltrat cu celule rotunde + granuloame necazeificate
JEJUNITA NEGRANU-LOMATOA-SĂ	Turtită și subțiată discontinuu	Vilozități normale sau criptabcese	Normal sau cuboidal ulcerativ	Polimorfonucleare sau/și celule rotunde
ENTERITA DE IRADI-ERE	Turtită și plată discontinuu	Mitoze scăzute + criptabcese	Normal sau cuboidal ulcerativ	Polimorfonucleare și celule rotunde
DERMATITA HERPETI-FORMĂ	Tablou identic cu sprue dar inflamație mult mai redusă			

Scanned with OKEN Scanner

Testul radiospirometriei (breath-test)

Constă în administrarea per orală a unei cantități de săruri biliare cu glicină marcată cu ^{14}C. În mod normal, acestea se absorb în ileon și numai o cantitate mică se elimină în colon și este deconjugată de flora normală și metabolizată eliberând $^{14}CO_2$, care se absoarbe în colon și se elimină prin pulmoni ($\leq 1\%$ din cantitatea ingerată).

Testul spirometriei este pozitiv în două situații :

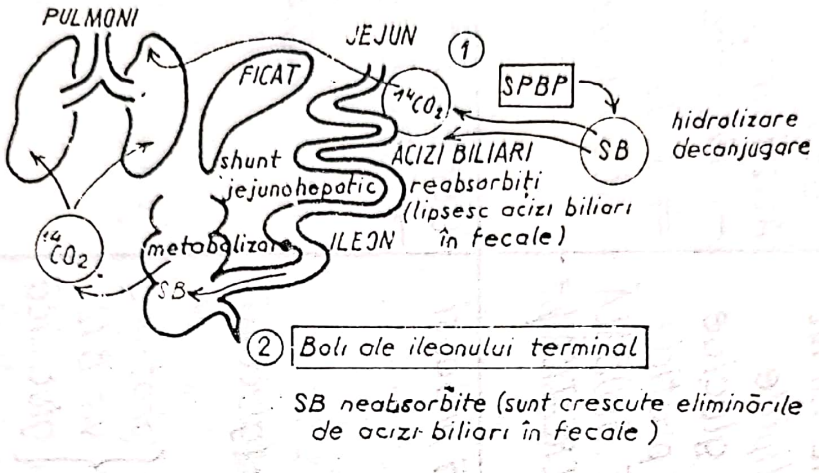


Fig. 125.

— sindromul de populare bacteriană patologică. Sărurile biliare sunt deconjugate în intestinul subțire și $^{14}CO_2$ se absorbe și elimină în cantitate mare, pulmonar ;

— bolile ileonului terminal ; malabsorbția sărurilor biliare și eliminarea unei cantități excesive în colon unde sunt deconjugate și metabolizate cu eliberarea de $^{14}CO_2$ excesiv, absorbit și eliminat pulmonar.

Testul Shilling

Absorbția vit. B_{12} se face numai în ileonul terminal unde există receptori specifici pentru complexul vit. B_{12} — factor intrinsec.

În stomac, vit. B_{12} ingerată oral se combină cu factorul intrinsec și acest complex ajunge în ileonul terminal.

Tehnica : pacient bine hidratat și cu o funcție renală normală primește i.m. 1 000 µg vit. B_{12} radioactivă, anterior dozei orale marcate radioactiv, pentru a satura depozitele de vit. B_{12} ; astfel, doza radioactivă nu va intra în depozite ci se va elimina numai urinar, deci ceea ce dozăm în urină se referă numai la absorbția enterală și eliminarea renală.

Normal $> 7\%$ din cantitatea administrată oral se va excreta urinar în 24 ore.

Testul necesită două corecții, și anume :

1) dacă există anemie Biermer, absorbția nu are loc datorită absenței factorului intrinsec gastric. Testul se normalizează dacă se adaugă vit. B_{12} + factor intrinsec ;

2) dacă există o populare bacteriană patologică, germenii consumă vit. B_{12}. Testul se normalizează dacă se efectuează un tratament cu antibiotice oral, anterior.

Scanned with OKEN Scanner

0	CONDIȚII ETIOLOGICE 1	MECANISMUL MALABSORBȚIEI 2	S. DIAREIC 3
TULBURĂRI DE DIGESTIE	1. AFECȚIUNI BILIARE ȘI HEPATICE CRONICE 2. AFECȚIUNI PANCREATICE CR. 3. POST CHIRURGIE GASTRO-DUODENALĂ	1. S B ↓ → lipide malabsorbite MALABSORBȚIE LIPIDE 2. { LIPAZE ↓ → lipide AMILAZE ↓ → glucide PROTEAZE ↓ → protide 3. → MALABSORBȚIE GLOBALĂ SECREȚIE BILIOPANCREATICĂ ↓ = 1+2	lipidele sunt scindate de lipaza jejunală Acizii grași ↓↓ în colon → dehidroxilare ⇒ SUBSTANȚE SECRETAGOGE S. DIAREIC
SINDROM DE POPULARE BACTERIANĂ PATOLOGICĂ (blind loop syndrome)	1. S. STAZĂ SEGMENTARĂ 2. S. HIPOSECREȚIE HCl 3. S. IMUNODEFICIENTĂ 4. S. HIPOMOTILITATE — d z sclerodermie	Germenii consumă produși nutritivi { Proteine, Vit. B 12, Monozaharide (glucoză) MALABSORBȚIE { proteică, vit. B 12, glucidică	Germenii deconjugă S B → SUBSTANȚE SECRETAGOGE ↓ S. DIAREIC

Scanned with OKEN Scanner

0	1	2	3
JEJUNALE LEZIUNI ALE MUCOASEI ILEALE	Sindrom de atrofie jejunală (prototip sprue)	MALABSORBȚIE GLOBALĂ { Aminoacizi, Acizi grași, Monozaharide	Malabsorbție glucoză ↓ diaree osmotică
	B. Crohn, TBC ileocecal, Backwash ileitis (rectocolită), Limfoame	MALABSORBȚIE { vit. B12, SB → } scade pool duodenal → MALABSORBȚIE GRĂSIMI +S. EXSUDAȚIE INTESTINALĂ, S. POPULARE BACTERIANĂ PAT., BLOCAJ TRANSPORT.	→ Malabsorbție SB → SB ↑↑ în colon → deconjugare → substanțe secretagoge → s. diareic
DEFICIENȚE (blocaj) DE TRANSPORT	LIMFATIC { Limfoame, B. Whipple, Limfangiectazie intestinală } PORTAL { Hipertensiune portală, Pericardite, Insuficiență card. } α/β LIPOPROTEINEMIA CONGENITALĂ	S. MALABSORBȚIE + S. EXSUDAȚIE INTESTINALĂ	

Scanned with OKEN Scanner

Cunoscând aceste două situații ce pot altera testul și excluzându-le, îl putem considera foarte specific pentru semnalizarea leziunilor de ileon terminal.

Testul cu lactoză

Oral, se utilizează 50 g lactoză (dizaharid), care în intestinul subțire este scindată de lactaza din marginea în perie în glucoză + galactoză. Ulterior, în marginea în perie a enterocitului, are loc procesul de absorbție.

Se practică dozarea glucozei în ser, similar cu testul hiperglicemiei provocate. Normal este ca la 2 h 30′ să apară o creștere față de valoarea inițială cu 25 %.

Acest test apreciază deci atât funcția de digestie a enterocitului, cât și cea de absorbție.

Testul hiperglicemiei provocate

Se administrează glucoză oral și se efectuează dozări în sânge timp de două ore. Interpretarea similară (creșteri peste 25 % față de valoarea inițială) apreciază deficitul de absorbție izolat deoarece glucoza, fiind monozaharid, nu necesită scindare în compuși mai simpli resorbabili.

În sindroamele de populare bacteriană patologică, germenii modifică ambele teste deoarece, pe de o parte alterează activitatea dizaharidazelor din marginea în perie, pe de altă parte consumă glucoza ca substrat energetic.

Colonoscopia și, mai recent, **ileoscopia** au un aport deosebit în diagnostic.

Examenul histopatologic al pieselor, obținute prin biopsie țintită pe endoscop sau oarbă (capsula Crosby Kugler), este o explorare ce a delimitat o mutitudine de afecțiuni ale intestinului subțire ce evoluează cu sindrom malabsorbtiv.

Condițiile etiologice și mecanismele sindromului de malabsorbție sunt sintetizate în tabelele de la pag. 294 și 295.

CONSTIPAȚIA

Definiție

Constipația este definită ca o condiție clinică în care subiectul are mai puțin de 3 scaune pe săptămână ; sau absența unui scaun mai mult de 3 zile ; sau mai mult de două episoade lunar de 2—3 zile fără scaun.

FIZIOPATOLOGIE

Motilitatea colonică cuprinde frecvente mișcări de segmentare ca și rare mișcări de propulsie în masă și unde peristaltice. În colonul drept aceste mișcări favorizează stagnarea conținutului, cu hiperabsorbție.

În colonul stâng mișcările segmentare au rolul de a bloca o trecere bruscă a materiilor fecale spre rect.

Scanned with OKEN Scanner

Din acest punct de vedere, colonul sigmoid împreună cu rectul și sfincterele anale, adică porțiunea terminală a intestinului se constituie într-un aparat de continență cu unele specificații : sigmoidul are rol propulsiv, rectul este rezervor iar sfincterele au rol de rezistență.

Există două unghiuri ce intervin de asemenea ca obstacole în evacuarea conținutului colonic : unghiul rectosigmoidian și unghiul constituit din mușchiul puborectal.

Tranzitul colonic poate fi apreciat cu microsferule radioopace sau prin marcarea alimentelor cu $^{51}CrCl_3$ și cu determinarea ulterioară a radioactivității fecalelor. Izotopul apare în scaun la 24 ore, maximul de radioactivitate la 36 ore, dispariția radioactivității semnalând eliminarea totală ce se produce după 4—5 zile.

După ingestia unui prânz marcat, acesta ajunge în cec după 4 ore, după 5—9 ore traversează cecul, la 6 ore ajunge la unghiul hepatic iar la 9 ore atinge unghiul splenic. După 12 ore conținutul colonic ajunge în colonul pelvin.

Tranzitul este mult încetinit în colonul stâng pentru a permite intrarea treptată în rect și a asigura controlul continenței.

Aceste studii au permis a constata două tipuri de constipație :

— Constipația prin *inerție colonică* : tranzitul este încetinit în colonul drept și transvers sau în colonul stâng, sau pe parcursul întregului colon ;

— Constipația prin *obstrucție anorectală* = diskinezie rectală datorată dispariției refluxului de defecație.

Defecația este un act foarte complex (fig. 126). Printr-o contracție în masă la nivelul sigmoidului se produce propulsia conținutului în rect ce este destins concomitent cu relaxarea sfincterului anal intern și contracția celui extern. Intervine ulterior un reflex facilitator prin intermediul parasimpaticului sacrat. Arcul aferent cuprinde nervii rușinoși interni până la S_1—S_2 iar arcul eferent cuprinde ramuri distribuite la nivelul colonului și al sfincterului intern tot prin nervii rușinoși.

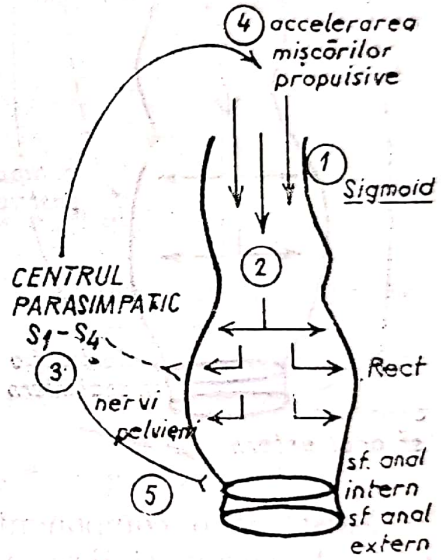


Fig. 126. Defecația. Accelerarea mișcărilor propulsive colonice.

1. Contracție în masă a sigmoidului — progresia spre rect. 2. Umplerea rectului — distensia — reflex facilitator declanșat. 3. Arc aferent prin nervi pelvieni, centrul scrat S_1-S_2 parasimpatic. 4. Accelerarea mișcărilor propulsive colonice. 5. Relaxarea sfincterului anal intern.

Reflexul facilitator este declanșat de distensie prin receptorii specializați și accentuează mișcările colonice prin care se produce progresia conținutului în rect.

Dacă defecația poate fi declanșată are loc un lanț de reflexe motorii facilitatoare ce constau în contracția diafragmului, creșterea presiunii intratoracice, inspir profund urmat de expir forțat cu glota închisă și creșterea presiunii intraabdominale (contracția mușchilor ab-

Scanned with OKEN Scanner

dominali). Concomitent se produce relaxarea planșeului pelvin, contracția ridicătorului anal cu ștergerea unghiului dintre sigmoid și rect și scurtarea canalului anal.

Sfincterul anal intern se relaxează, ulterior și sfincterul anal extern ce este controlat voluntar.

Dacă defecația nu poate fi declanșată au loc reflexe inhibitorii prin simpaticul sacrat L_2—L_4 (fig. 127). Arcul aferent conține filete din nervul hipogastric iar arcul eferent se distribuie la colonul terminal diminuându-i activitatea motorie și la sfincterul anal intern pe care îl contractă.

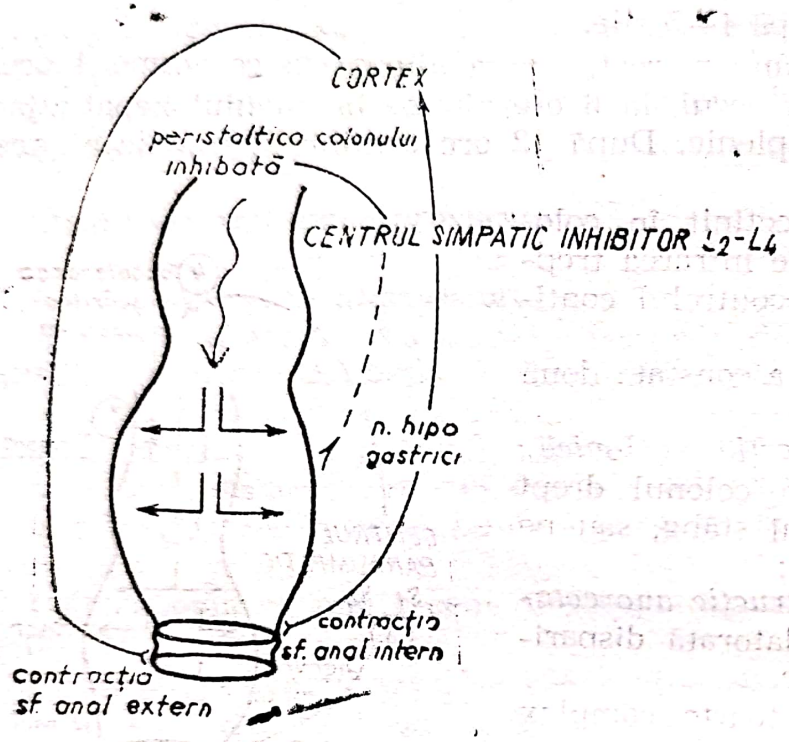


Fig. 127. Defecația inhibată. Reflexe inhibitorii — cu arc aferent n. hipogastrici, c. superior lombar inhibitor. Eferențele inhibă peristaltica colonului și contractă sf. anal intern. Comanda corticală contractă și sfincterul anal extern. Se produce retropulsia conținutului în colon.

Există și o componentă voluntar conștientă prin fibre ce ascensionează la cortex și descendente ce se distribuie sfincterului anal extern accentuând contracția acestuia. Astfel se produce o retropulsie a conținutului în sigmoid și scade distensia rectului ca și senzația de defecație.

ETIOLOGIE

Cauzele constipației sunt multiple deoarece mecanismul ce asigură motilitatea colonică și actul defecației este complex.

Deseori constipația este expresia unor afecțiuni extracolonice.

AFECȚIUNI EXTRACOLONICE

Boli osteoarticulare și neuromusculare :

1) Deformările cutiei toracice, scoliozele, spondilozele, coxartroza și sechelele posttraumatisme modifică inserțiile neuromusculare și amplitudinea contracțiilor diafragmului și a mușchilor abdominali care intervin în creșterea presiunii intratoracice și intraabdominale.

Scanned with OKEN Scanner

2) Hipotiroidia, obezitatea, herniile abdominale și eventrațiile postoperatorii scad forța musculară, deci contracțiile vor fi incomplete și ineficiente.

3) Afecțiunile măduvei spinării (lues, fracturi) sau ale nervilor periferici (polineuropatia, sindroame de coadă de cal, diabet) înseamnă de fapt o întrerupere a arcurilor reflexe, fie o mare întârziere în viteza de conducere nervoasă.

Frenicetoctomia poate fi cauza unor mișcări anormale ale diafragmului.

Scăderea tonicității planșeului pelvian este cauza constipației la multipare cu ruptură de perineu sau la femeile obeze.

Boli ce evoluează cu presiune intraabdominală sau intratoracică crescută. Aceasta nu mai poate crește și, în general, nu se mai poate modifica pentru a accentua motilitatea colonică. De aceea bronhopneumopatiile obstructive cronice, emfizemul pulmonar, sarcina, ascita, visceromegaliile intraabdominale (hepatosplenomegaliile) se însoțesc de constipație.

Amânarea voluntară a defecației din motive psihosociale poate fi cauza atenuării refluxului defecației cu instalarea unei constipații cronice.

CAUZE COLONICE

Lungimea și calibrul colonului. Megadolicocolonul —→ Constipație.

Factori parietali (peretele colonului) :

Aganglionoza colonică. Boala Hirsprung = absența plexurilor nervoase intramurale Meissner și Auerbach pe zonă colonică foarte îngustată cu o marcată peristaltică supraiacentă. În această zonă lipsesc orice fel de mișcări propulsive ; ea constituie astfel un obstacol dinamic. Rectul este gol.

Accentuarea mișcărilor segmentare — colonul iritabil.

Scăderea reflexelor intraluminale :

— Gastrocolic
— Gastroileal

} afecțiuni organice și cu stenoze ale zonei piloroantrale și duoden (ex. ulcer) ;
atunci când se renunță la *micul dejun* sistematic ;

Diskezia rectală = constipația este cea mai frecventă, în care reflexul de defecație este atenuat datorită :

— abuzului de laxative ——→ mucoasa rectală devine insensibilă la stimulii distensivi ;

— hipertoniei sfincterului anal prin leziuni de vecinătate (hemoroizi, fisuri, fistule).

În diskezia rectală, ca și în aganglionoză, se produce o dilatare a colonului supraiacent, dar, în constipația prin diskezie rectală, la tactul rectal, rectul este foarte destins și cu fecaloame.

Cauze

Intraluminale (conținutul și lumenul colonului)

1. Absența lichidelor și reziduurilor celulozice din alimentație. Aceste fibre vegetale prin distensia volumică (reține H_2O) creează stimuli ai mișcărilor propulsive.

2. Afecțiuni organice. Stenoze prin tumori, polipi, inflamații, ulcerații vindecate.

Scanned with OKEN Scanner

FORME CLINICE

Constipația prin tranzit colonic drept încetinit : balonări, meteorism.
Constipația prin tranzit colonic stâng încetinit : dureri în fosa iliacă stângă.

Diskezia rectală (80—90%) se dezvoltă de obicei la femei ce au reflexul defecației tocit ; se acumulează materii fecale în rect ce se destinde mult. Deoarece fecalele stagnează, are loc o hiperabsorbție de H_2O și conținutul este foarte consistent. Se vor produce evacuări incomplete, defecațiile sunt dureroase, apar hemoroizi și fisuri anale ce accentuează constipația.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Etapa clinică

Anamneza :
— Obiceiuri alimentare ;
— Abuzul de laxative, clisme ;
— Asocierea tulburărilor nevrotice ;
— Asocierea sindromului ocluziv sau subocluzii ;
— Consum de medicație ce produce atonie colonică.

Examenul clinic consemnează :
1. Afecțiunile extracolonice ce evoluează cu constipație :
— Locomotorii ;
— Musculare ;
— Endocrine ;
— Nervoase (sindromul cozii de cal ; frenicectomie).
2. S. ocluzie colonică.

Tactul rectal. Prin TR se pot decela tumorile cu localizare joasă.

Rectoscopia :
— Aganglionoza colonică (rect gol) ;
— Tumori rectale sigmoidiene ;
— Stenoze postinflamații ;
— Diskezia rectală (rect dilatat cu fecalom).

Radiografia abdominală :
— Imagine hidroaerică ;
— Obstrucție organică.

Irigoscopia și colonoscopia :
— obstacole :
  — sediul ;
  — natural ;
— gradul de stenoză ;
— comportamentul colonului supraiacent.

În fapt, diagnosticul constipației este axat pe trei etape :
I. Constatarea constipației.
II. Diagnosticul *pozitiv* al :
— Constipațiilor primitive prin :
  — inerție colonică ;
  — diskezie rectală ;
— Constipațiilor simptomatice :
  — boli extracolonice ;
  — aganglionoză ;
  — boli organice colonice.

Scanned with OKEN Scanner

III. Decelarea formelor de constipație simptomatică prin obstacol organic intraluminal :

Stenoză strânsă ——→ — colon supraiacent dilatat ;

— Stenoză largă ——→ colonul nu are calibrul modificat supraiacent.
ganic intraluminal :

SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL

Colonul iritabil se definește ca un sindrom caracterizat prin modificări ale tranzitului cu sau fără dureri abdominale ce nu au drept cauză leziuni histopatologice sau biochimice, ci o tulburare funcțională a motilității și scăderea pragului sensibilității dureroase.

FIZIOPATOLOGIE

Studiile de electrofiziologie colonică au demonstrat prezența a două tipuri de unde :

— sinusoide cu ritm lent ce alcătuiesc ritmul electric de bază (B.E.R.) sau activitatea de control E.C.A.) ;

— potențiale de acțiune = vârfuri („spike") ce alcătuiesc activitatea electrică de răspuns (E.R.A.).

Undele „spike" pot fi grupate în lambouri lungi („long spikes bursts"-LSB) ce se pot deplasa în aval sau amonte, sau în lambouri scurte („short spikes bursts-SSB), care nu se propagă și survin ritmic la intervale de 10—12 min. (unde lente).

La bolnavii cu colon iritabil s-a constatat o creștere a frecvenței undelor lente, îndeosebi în sigmoid. Acestea nu au nici o activitate propulsivă și produc o hipersegmentare a colonului, posibil cu distensie. Durerea se datorează distensiei lumenului intestinal ce nu se mai evacuează complet. Acest pattern este caracteristic pentru forma de colon iritabil ce evoluează cu constipație.

În formele cu sindrom diareic se constată o scădere a numărului de unde scurte nepropulsive, astfel încât conținutul colonic nu stagnează ci traversează rapid colonul ; timpul de tranzit este scurtat.

Deci în colonul iritabil tulburarea activității electrofiziologice a musculaturii este caracterizată prin alterarea raportului dintre propulsie și segmentare.

La bolnavii cu colon iritabil s-au descris și anomalii interdigestive în alte zone ale tubului digestiv.

Astfel, presiunea sfincterului esofagian inferior este mai mică față de subiecții de control și de aceea pot apărea contracții esofagiene spontane nedeclanșate de deglutiție. Tranzitul prin intestinul subțire este foarte lent în formele cu constipație și extrem de rapid în cazurile ce evoluează cu diaree.

Motilitatea colonică stimulată este exacerbată :

a) *Stimulii alimentari.* La normali, actul alimentar stimulează motilitatea colonică mediat de colecistokinină sau prin reflex gastrocolic. La 20 de minute după deglutiție se declanșează motilitatea colonică propulsivă și ea cedează după 60 de minute.

Scanned with OKEN Scanner

La bolnavii cu colon iritabil, diareea postprandială reprezintă exacerbarea acestui reflex ce are ca punct de plecare mucoasa gastrică. Se declanșează precoce și depășește 80 de minute ca durată.

b) *Stimularea prin acid glicocolic și deoxicolic* (acizi biliari). Se produce printr-un mecanism total independent de efectul secretor al acestor substanțe. Bolnavii cu colon iritabil reacționează la doze mult mai mici de acizi biliari, printr-o creștere a motilității colonice. Rolul benefic al dietei cu fibre sau al colestiraminei se poate explica prin acțiunea ei de a fixa acizii biliari în exces (ce dau sindromul diareic).

c) *Stimularea prin stress*. Sunt cunoscute cercetări vechi ale lui Army, care a constatat că hipomotilitatea este întreținută de stări depresive iar hipermotilitatea de stress.

Narduci a demonstrat efectul benefic al diazepoxidului în colonul iritabil, iar amitriptilina se utilizează cu succes și astăzi.

d) *Stimularea hormonală*. Colecistokinina, eliberată în lumenul intestinal de către grăsimi, crește exagerat motilitatea colonică la suferinzii de colon iritabil.

Se consideră la bolnavii cu colon iritabil existența unei sensibilități crescute la colecistokinină.

e) *Există și o exacerbare a mișcărilor retropulsive* colonice, în sensul că acestea sunt prezente și la nivelul sigmoidului și descendentului. În mod normal, mișcările retropulsive apar numai la nivelul cecului. Aceste mișcări pot deplasa conținutul semisolid dar mai ales gazele pe distanțe lungi, creând disconfort și dureri.

Alte anomalii în colonul iritabil

1. Hipersegmentarea și hipersecreția în mucus.
2. Pragul liminar pentru durere este foarte scăzut, îndeosebi pentru durerea produsă prin distensia anselor de către conținut dar și prin mișcările de hipersegmentare.
3. Presiunea intraluminală este crescută, ca răspuns la stimuli foarte variați (hormonii gastrintestinali, stress-uri, alimentație).

Aceste anomalii au fost detectate prin studii de manometrie intraluminală și electrofiziologie și prin cercetarea timpilor de tranzit intestinal cu markeri radioactivi.

CLINICA

Simptomele mai frecvente în colonul iritabil sunt :

I. Durerea abdominală cedează la defecație sau disconfort ameliorat cu defecația.

II. Modificări ale defecației ce constau în alterarea :

— frecvenței scaunelor (diaree, constipație) ;

— consistenței scaunelor ;

— senzației de defecație (senzație de defecație incompletă, defecație urgentă) ;

— eliminarea de mucus sau false membrane.

Detaliind **simptomele** se descriu :

Sindromul diareic fără stare febrilă, fără sindrom de malabsorbție sau denutriție. Deseori diareea este precedată de colici, dar poate fi și indoloră.

Scanned with OKEN Scanner

Constipația apare mai ales ca formă spastică cu scaune creionate, granulate sau cu aspect de panglică.

Durerea apare mai ales în formă spastică și este difuză sau predominant de fosă iliacă stângă (sigmoid spastic). Uneori apare la nivelul unghiurilor colonice și iradiază lombar sau precordial. Cedează la defecație sau după eliminarea de gaze.

Alte manifestări asociate frecvent sunt : sindromul de reflux duodenogastric, s. aerofagie, s. dispepsie biliară, cât și o multitudine de tulburări neurovegetative (palpitații, transpirații etc.).

EXAMENUL RADIOLOGIC

Este o examinare esențială pentru diagnostic. Va elimina afecțiuni ileocolonice organice :

— inflamatorii : b. Crohn, rectocolită ulcerohemoragică ;
— diverticuloza colonică ;
— polipoza colonică ;
— neoplasmul colonic.

Aspecte definitorii pentru diagnostic :

Irigoscopic. Constipația spastică : colon hiperton cu haustrații foarte adânci, calibru foarte redus pe anumite zone sau în totalitate. Insuflația cu aer poate fi dureroasă, ca și clisma baritată. Mucoasa are aspect normal.

Ex. radiologic baritat oral. În formele cu diaree tranzitul este foarte accelerat și de aceea este necesar să se facă control baritat la 4—6—8 ore, după ingestia de bariu sulfat, deoarece altfel nu se mai poate vizualiza colonul ce se evacuează. Colonul opacizat prezintă lumenul ingustat și haustrații superficiale sau hiperhaustrații.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Diagnosticul pozitiv este dificil deoarece, spre deosebire de alte afecțiuni, nu constă într-o sumă de anomalii constatate, ci necesită explorări de electrofiziologie și manometrie care relevă modificările ce caracterizează colonul iritabil, or acestea nu sunt la îndemâna oricăror laboratoare.

De aceea diagnosticul pozitiv se stabilește prin excluderea altor afecțiuni.

Probele de laborator (biochimie, imunologie, hematologie) sunt normale. Explorările acestea sunt necesare pentru a exclude afecțiunile inflamatorii enterocolitice și sindromul de malabsorbție.

Examenul coproparazitologic și *coproculturile* sunt negative pentru afecțiuni bacteriene și parazitare specifice.

Tactul rectal și rectoscopia se impun pentru a exclude neoplasmele sau bolile inflamatorii colonice. Prin rectosigmoidoscopie se vizualizează mucoasa ce nu prezintă nici un fel de modificări patologice. Este posibil să se vizualizeze în lumen mucusul hipersecretat și pseudomembranele.

Examene radiologice. Irigoscopia cu dublu contrast și ex. gastrointestinal oral vizualizează mucoasa intestinală, cât și anomalii de calibru,

Scanned with OKEN Scanner

hiperhaustrare și timpii de tranzit, deci anomalii motorii proprii colonului iritabil.

Colonoscopia se impune uneori când zone ale colonului nu se vizualizează complet sau există stenoze de cauze neelucidate (spasm prelungit, stenoze organice ?).

Endoscopia permite inspecția mucoasei și prelevarea biopsiilor în cazurile în care se suspicionează afecțiuni asociate.

Colonul iritabil ce evoluează cu sindrom diareic cronic impune uneori :

— biopsia jejunală, ca și alte teste de malabsorbție ;

— dozarea unor substanțe umorale sau hormonale în ser. Sindroamele diareice cronice produse de substanțe secretate de tumori localizate în tubul digestiv sau extradigestiv (ex. Zollinger-Ellison, Verner-Morrison, hipertiroidie, carcinom medular al tiroidei).

Explorările digestive efectuate în aceste situații nu evidențiază nici un fel de modificări patologice (specifice sau nespecifice). Până la conturarea unui tablou clinic caracteristic și sugestiv pentru diagnostic, poate trece un interval variabil de timp, în care confuzia cu colonul iritabil este posibilă.

DIAGNOSTICUL COLONULUI IRITABIL

ETAPA CLINICĂ

— Tulburări de tranzit intestinal :
S. diareic x S. diareic ⇄ constipație
+/— dureri colicative
+/— s. dispepsie biliară, boală de reflux, aerofagie, flatulență
→ RECTOSIGMOIDOSCOPIE
— exclude neoplasme, boli inflamatorii
— evidențiază hipertonia sfincterelor
— distensia poate fi dureroasă

→ EX. RADIOLOGICE
— IRIGOSCOPIA GASTRO-INTESTINALĂ
— exclud
— neoplasme
— boli inflamatorii intestinale
— evidențiază
— alterarea timpilor de tranzit intestinal
— alterarea raportului unde propulsive/unde de segmentare

ETAPA DE LABORATOR
coproculturi
ex. coproparazitologice
→ NEGATIVE
— teste biochimice
teste hematologice
teste imunologice
exclud enterocolopatii specifice
+
Sindrom malabsorbție
→ NORMALE

+
COLONOSCOPIA
pentru a elucida natura unor
— stenoze
— modificări paracelare ale mucoasei.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROMUL DE POPULARE BACTERIANĂ PATOLOGICĂ A INTESTINULUI SUBȚIRE (S.P.B.P.)

În mod normal, flora bacteriană populează variabil diversele segmente ale tubului digestiv, astfel :

— duoden și jejun . . . . . 10^4—10^5 germeni/ml ;
— jejun 1/2 distală . . . . . 10^6 germeni/ml ;
— ileon . . . . . 10^7—10^8 germeni/ml ;

Flora duodenojejunală este de tip gram-pozitiv (streptococi, lactobacili anaerobi, difteroizi, stafilococi), iar flora ileală este alcătuită din germeni gram-negativi (coliformi, bacteroizi, clostridii).

FLORA INTESTINALĂ — ROL FIZIOLOGIC

Flora bacteriană trăiește în echilibru cu organismul gazdă (eubioză), exercitând efecte fiziologice complexe.

1. Flora menține aspectul structural normal al mucoasei intestinale. În absența ei apar leziuni degenerative ale epiteliului mucoasei și o diminuare a țesutului limfatic, ca și atrofia vilozitară.

2. Prezența mai multor tipuri de germeni asigură o multiplicare coordonată a diverselor tulpini și totodată o blocare a multiplicării excesive a unei singure tulpini microbiene.

Dacă o tulpină proliferează excesiv, aceasta poate deveni patogenă.

3. Flora sintetizează vitamine hidrosolubile (vit. B_2, vit. B_6, vit. B_{12}, acid folic, acid pantotenic), cât și vitamine liposolubile (vit. K). Nu se știe dacă aceste vitamine intră în parcul vitaminic al organismului.

4. Germenii intervin în metabolizarea acizilor biliari, transformând acizii biliari conjugați în produși neconjugați (acid deoxicolic și litocolic) ce se elimină prin materiile fecale. Forme conjugate se resorb în ileon și intervin, pe calea ciclului enterohepatobiliar, în secreția bilei necesară digestiei duodenale (stimulul fiziologic). Astfel, flora intestinală participă la digestia și absorbția grăsimilor.

5. Germenii induc, prin procese de imunizare locală sinteza de IgA de către limfoplasmocitele din peretele intestinului. S-a demonstrat că IgA intră în circulația sistemică și astfel revine intestinului un rol în apărarea imunității generale.

6. Alte funcții se referă la intervenția germenilor în metabolismul unor medicamente. Ex. : salazopirina este hidrolizată de către enzimele germenilor din colon în sulfapiridină + acid 5 aminosalicilic ; sulfapiridina, resorbită în circulația portală este acetilată în ficat și eliminată urinar ; cloramfenicolul trece prin ciclul enterohepatic și, după ce este glucuronoconjugat în ficat, excretat în intestin va fi deconjugat sub acțiunea enzimelor bacteriene, rezultând un produs cu activitate antibiotică.

Medicamente cu structură glicozidică (tonicardiacele) au ca parte activă fracția aglicon, ce este eliberată în colon prin acțiunea de hidroliză exercitată de enzimele bacteriene.

7. Flora bacteriană are și funcții ce pot deveni nocive în anumite condiții. Astfel, produce nitrozamine (carcinogene) din nitriții alimen-

Scanned with OKEN Scanner

tari sau printr-o sinteză bacteriană. Din hidroliza tirozinei rezultă fenoli ce devin carcinogeni în prezența unui exces de proteine alimentare.

Flora bacteriană desaturează nucleul sterolic al deoxicolatului și produce derivați policiclici aromatici ce sunt deasemenea carcinogeni.

La nivelul colonului drept predomină flora de fermentație aerobă care degradează glucidele, cu rezultat formarea de acizi lactic, butiric propionic, acetic ce dau reacții acide.

La nivelul colonului stâng flora de putrefacție anaerobă hidrolizează produșii peptidici nedigerați, cu rezultat eliberarea unor aminoacizi parțial utilizați de microorganisme pentru propriile sinteze, parțial metabolizați prin dezaminare și decarboxilare cu obținerea unor substanțe toxice (histamină, indoli, acetoli) și a gazelor (NH_3, CO_2).

Alți germeni degradează ureea intraluminală, prin secreția ureazei sintetizând amoniac, iar o serie de microorganisme vor metaboliza componenți biliari (pigmenți, colesterol, săruri biliare).

*

* *

Există mecanisme ce se opun atât proliferării cât și ascensiunii florei :

1) peristaltica intestinală (propulsează flora distal) ;
2) secreția de Ig (în special A) la nivelul mucoasei ;
3) aciditatea gastrică ;
4) valva Bauhin.

Sindromul de intestin subțire contaminat apare în situații etiologice complexe și diverse în care aceste mecanisme sunt alterate, astfel încât flora se extinde în sens oral, are viteze mari de multiplicare ale ciclurilor (normal 2—4 cicluri de înmulțire/24 h) iar unii germeni pot deveni patogeni (când multiplicarea este unilaterală).

CONDIȚII ETIOLOGICE

Sindrom de stază segmentară („blind loop syndrome" ; fig. 128).

1) Ansă aferentă (rezecții gastrice) lungă sau malpoziționată, GEA tip Billroth II.

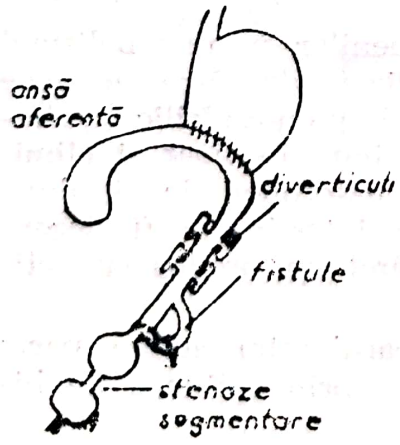


Fig. 128.

2) Diverticuli unici sau multipli.
3) Stenoze segmentare.
4) Fistule :
— postoperatorii ;
— boala Crohn ;
— TBC intestinal.

Rezecția valvulei ileocecale

Sindrom hiposecreție HCl :
— Rezecții gastrice ;
— Gastrite cronice ;
— Tratament îndelungat cu blocanți de receptori H_2.

Sindrom de imunodeficiență secretorie intestinală IgA, IgM :
— congenitale ;
— după enterite acute patogene ;
— după antibio- sau chimioterapie.

Scanned with OKEN Scanner

Sindrom de hipomotilitate cu peristaltică deficitară ;
— Vagotomia ;
— Diabet zaharat (neuropatia vegetativă) ;
— Sclerodermie.

CONSECINȚELE SINDROMULUI DE POPULARE BACTERIANĂ PATOLOGICĂ A INTESTINULUI SUBȚIRE

1. Acțiunea asupra sărurilor biliare din lumen constă în deconjugare și în dehidroxilare, cu formarea de acizi biliari liberi.

Acești acizi biliari liberi sunt absorbiți pasiv și reinduc secreția biliară, dar în bila secretată nu se mai realizează o concentrație micelară optimă pentru a participa la digestie. Concentrația micelară critică (CMC) este ≤2,5 mM/l.

Dacă miceliile se formează în concentrație mai mică, apare steatoreea.

Grigorescu și Dumitrașcu au demonstrat, în studii clinice complexe, corelația între amploarea colonizării bacteriene și gradul de steatoree, între concentrația jejunală în acizi biliari și densitatea bacteriană precum și reducerea steatoreei după tratament cu antibiotice cu spectru larg (ce atenuează flora), sau tratament substitutiv cu acizi biliari conjugați.

Acizii biliari liberi au un *efect inhibitor* asupra enterocitului prin membrana căruia difuzează pasiv. Ei blochează absorbția acizilor grași, diminuând concomitent și eliberarea chilomicromilor. Inhibiția enzimelor din marginea în perie a enterocitului explică și alte deficite asociate :

— deficitul de lactază — clinic tradus prin intoleranță la lactoză cu malabsorbție secundară ;

— scăderea absorbției unor aminoacizi (glicină, leucină, tirozină, histidină).

Aceste deficiențe (deci este vorba de deficiențe enzimatice) sunt (parțial) reversibile și dispar sau cedează după tratament cu antibiotice.

Acizii biliari liberi produc și *leziuni ale epiteliului* intestinal. Intensitatea acestor leziuni este funcție de timpul de expunere, cât și de concentrația acizilor biliari. Până în 1977, când Perera și Trier au demonstrat că în intestinul contaminat există leziuni ale mucoasei, se considera că popularea bacteriană patologică a intestinului subțire nu se însoțește de modificări ale epiteliului.

În experiment, expunând mucoasa intestinului de șobolan la acțiunea acizilor biliari, Grigorescu și Dumitrescu au notat distrofia epitelială, descuamarea apexului vilozităților și chiar o necroză vilozitară totală.

Mecanismul steatoreei ce apare într-o ansă de intestin subțire contaminat se rezumă la trei anomalii induse de germenii în exces :

— scăderea concentrației sărurilor biliare sub nivelul optim de formare a miceliilor care asigură în duoden digestia lipidelor (și, implicit, absorbția lor în intestin) ;

— inhibiția enzimelor din marginea în perie a intestinului ;

— leziuni ale mucoasei intestinale (este incriminat îndeosebi acidul deoxicolic) ; acestea din urmă sunt cele ce explică de ce scade și absorbția.

Scanned with OKEN Scanner

Sintetizând, evenimentele decurg după cum arată figura 129.

Leziunile mai frecvent descrise în enterocitele intestinului contaminat sunt tumefacția mitocondriilor, modificări ale reticulului endoplasmic ce devine canaliculotubulare ori prezența de poliribozomi liberi. Marginea în perie a enterocitului este alterată ca și complexul joncționale. De aceea apar spațiile intercelulare lărgite.

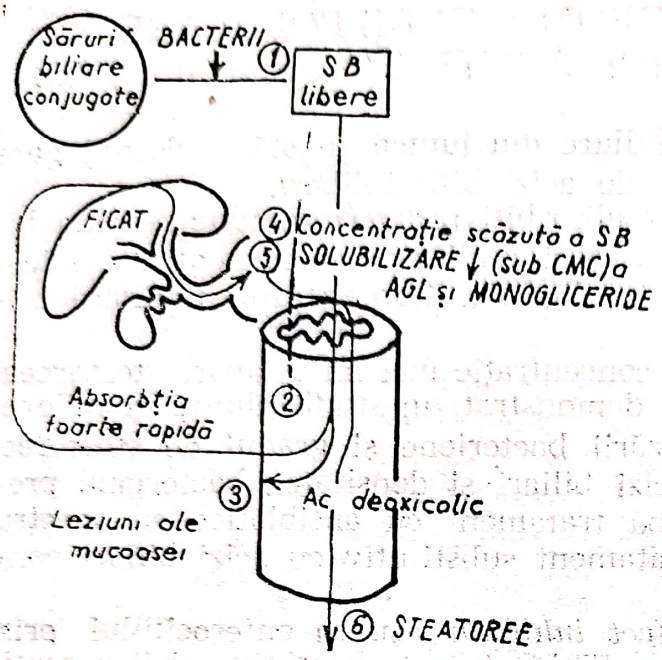


Fig. 129.

Leziunile produse asupra enterocitului au drept consecință alterarea absorbției și a digestiei de contact (la nivelul marginii în perie).

Cu toată această complexitate de mecanisme, acțiunea principală pe care germenii din sindromul de ansă contaminată o exercită este aceea asupra sărurilor biliare, iar efectul este o scădere a concentrației micelare critice (CMC).

De aceea există unele tendințe de a considera sindromul de intestin contaminat ca o variantă a sindromului de pool biliar scăzut. Dar trebuie făcută o diferențiere necesară din punct de vedere practic, și anume, că poolul biliar este scăzut în trei categorii de afecțiuni ce evoluează cu :

— insuficiență de sinteză (insuficiență hepatică) ;

— sindroamele colestatice cronice (insuficiență de eliminare SB, deci carență în duoden) ;

— sindroamele de malabsorbție prin leziuni ale ileonului terminal unde sărurile biliare se reabsorb — circuitul enterohepatobiliar.

2. Este de luat în considerare și faptul că, în sindromul de intestin contaminat, flora are și alte *acțiuni :*

— germenii produc asupra substratului alimentar fie fermentație, fie putrefacție, așa explicându-se unele intolerante alimentare pentru glucide sau proteine ;

— flora bacteriană produce o degradare marcată a unor produși alimentari.

Ex. : triptofanul este transformat în tiptamină acid 3 indolacetic ——→ indican ce se elimină urinar. Aminoacizii, prin dezaminare, produc amoniac.

Lactoza, xiloza și fructoza vor fi degradate în acid lactic, acid piruvic și acid acetic.

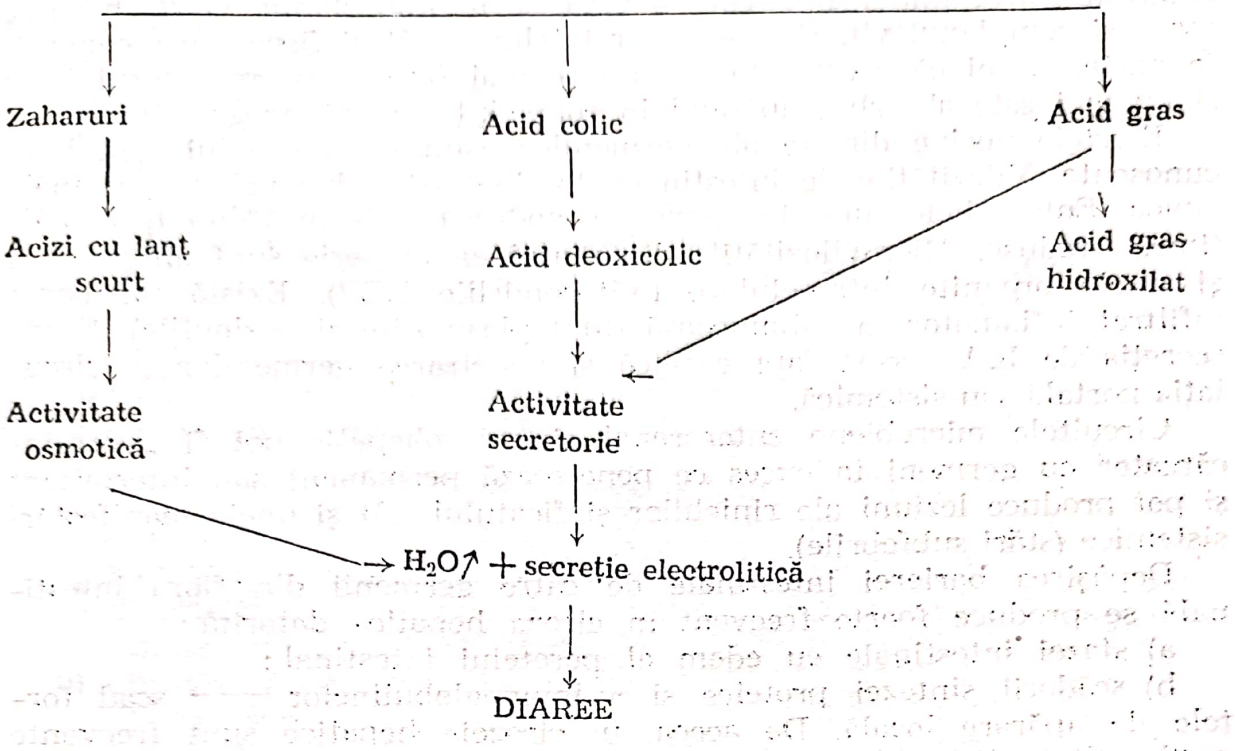
Acizii grași sunt transformați în acizi grași nevolatili (hidroxiacizi, acid propionic, acid butiric).

Deci, sindromul de intestin contaminat, deși evoluează cu pool scăzut al acizilor biliari, nu poate fi considerat o variantă a acestuia, ci este o entitate cu fiziopatologie, cu clinică și cu tratament specific.

Mecanismul diareei din sindromul de populare bacteriană patologică

Scanned with OKEN Scanner

implică, în principal, acțiunea directă a germenilor asupra zaharurilor, acizilor biliară și acizilor grași.



Produșii majori ai metabolismului bacterian produc sindromul diareic prin activitatea lor osmotică sau secretorie.

În mecanismul diareei sunt de luat în considerație și tulburările de motilitate produse de germeni.

Sindromul de populare bacteriană a intestinului subțire ce se dezvoltă în două condiții (rezecțiile intestinale și by pass chirurgical al intestinului subțire pentru tratamentul obezității) produce diaree și prin creșterea motilității.

În aceste situații, toxinele secretate penetrează până la nivelul terminațiilor nervoase unde produc, la nivelul membranei celulei nervoase, o electronegativitate ce are drept consecință creșterea descărcărilor electrice („spike"), însoțită de activitate propulsivă ce interesează musculatura longitudinală și circulară și se produce diareea.

Colonul, datorită propagării acestor mișcări, va avea de asemenea o activitate motorie accentuată, cu mișcări propulsive.

3. Germenii produc leziuni ale mucoasei intestinale prin scăderea sintezei de imunoglobuline IgA secretor ce au rol protector asupra mucoasei. Germenii își asigură penetrația prin zonele de joncțiune dintre celule. Acolo, în interstițiu, vor secreta exo- și endotoxine ce intervin și ele în producerea leziunilor inflamatorii (enterite superficiale, interstițiale chiar atrofice). Este de reținut, pentru a nu interpreta defectuos fragmentele de biopsie jejunală, că în orice intestin poluat există în submucoasă un bogat infiltrat cu eozinofile și plasmocite. Germenii pot penetra printre enterocite în vasele sistemice sau portale și, prin cele două circuite (enterorenal — circulație generală și enterohepatic — circulație portală) pot afecta cele două organe.

4. Flora bacteriană consumă până la 25 % din chimul intestinal, în special aminoacizi (arginina, metionina, tiroxina, lizina) acizi grași cu lanț scurt și vitamine liposolubile (vit. A și vit. K) cât și hidroso-

Scanned with OKEN Scanner

lubile (acid folic, vit. B_{12}, vit. B). În acest context este de înțeles că sindromul de malabsorbție are cauze multiple, între care și hiperconsumului intraluminal îi revine o cotă parte importantă. Germenii pot ataca și complexul vit. B_{12} — factor intrinsec, cât și fiecare componentă în parte, astfel că acest complex nu se mai fixează pe receptorul ileal și nu mai este absorbit, apărând în consecință anemii megalocitare.

Efectele nocive directe ale germenilor asupra enteronului sunt bine cunoscute. Vilozitățile de intestin contaminat își reduc volumul și înălțimea. Enterocilele sunt de asemenea modificate — au volumul și înălțimea reduse. Microvilozitățile din marginea în perie sunt alterate, ca și unele organite intracelulare (mitocondriile REP). Există un bogat infiltrat inflamator în submucoasă (limfoplasmocite și eozinofile). Scade secreția de IgA ; acest fapt explică și penetrarea germenilor în circulația portală sau sistemică.

Circuitele microbiene enterorenal și enterohepatic pot fi „supraîncărcate" cu germeni în exces ce penetrează permanent sau intermitent și pot produce leziuni ale rinichilor și ficatului, cât și unele manifestări sistemice (stări subfebrile).

Depășirea barierei intestinale de către germenii din flora intestinală se produce foarte frecvent în ciroza hepatică datorită :

a) stazei intestinale cu edem al peretelui intestinal ;

b) scăderii sintezei proteice și a imunoglobulinelor —→ scad forțele de apărare locală. De aceea, în cirozele hepatice sunt frecvente angiocolitele, infecțiile urinare dar și sistemice (pulmonare, stări septice).

Prin degradarea aminoacizilor neresorbiți (triptofan, metionină, lizină, tionină, arginină) apar substanțe resorbabile în circulația sistemică iar creatoreea (n = 3 g/zi) va crește paralel cu malabsorbția acestor substanțe proteice.

În afara florei microbiene, ecologia intestinului subțire poate fi modificată prin prezența de paraziți, micelii și virusuri.

Paraziții acționează competitiv consumând produșii chimului alimentar ; induc reacții alergice locale (cu eozinofile în mucoasă) și generale (urticarie, prurit, crize bronhospastice).

Micoze. Cea mai frecventă infestație este cea cu *Candida albicans*, ce apare însă în condiții de imunitate scăzută (ca : diabet zaharat, stări de inaniție, boli hematologice) sau ale sistemului imunitar severe (leucemii, neoplasme, colagenoze), ca și postoperator. În practica medicală curentă candidoza digestivă este frecventă postantibioterapie.

Virusurile din grupul Echo și Cocksackie au, de regulă, tropism respirator, dar pot da și afecțiuni intestinale când există imunodeficiențe locale mai ales.

DIAGNOSTICUL SINDROMULUI DE POPULARE BACTERIANĂ PATOLOGICĂ A INTESTINULUI SUBȚIRE

Este un diagnostic dificil.

Desigur că diagnosticul sindromului de malasimilație constituie o primă etapă deși, uneori, acesta nu este evident și pe prim plan este sindromul diareic.

Scanned with OKEN Scanner

Etapa clinică

1) *Sindromul diareic* cronic este produs prin *mecanisme multiple.* Diareea poate fi osmotică (deficiența de lactază), prin mecanism secretor (acizi grași, săruri biliare în exces), sau chiar motorie (germeni ce afectează terminațiile nervoase).

2) *S. malabsorbție :*

— Globală :

— prin consum de produși nutritivi ;

— prin leziuni ale mucoasei (acizi biliari).

— Selectivă — inhibiția enzimelor în marginea în perie a enterocitului.

Se exprimă prin diaree ce apar la ingestia unor alimente ce conțin glucide (deficiența de lactază) sau unii aminoacizi pentru care există deficiențe de absorbție (malabsorbția glicinei, leucinei, histidinei).

Examene paraclinice

a) Ex. radiologic :

— stomac operat cu ansă aferentă lungă ;

— diverticuli ;

— fistule.

b) Chimism gastric :

— anaciditate ;

— hipoaciditate.

Teste ce evidențiază prezența germenilor în exces

Testul radiospirometriei (Breath test)

Administrarea orală de săruri biliare cu glicină ^{14}C. În sindromul de populare bacteriană patologică, sărurile biliare ingerate sunt deconjugate în intestinul subțire și $^{14}CO_2$ se absoarbe și elimină în cantitate mare prin pulmon (> 1 % din cantitatea ingerată).

Jejunoculturile.

Jejunoculturile pe medii aerobe și anaerobe au fost parțial abandonate datorită dificultăților de tehnică (intubarea orală până la unghiul lui Treitz).

Este de reținut însă că, în rezecțiile de stomac cu gastroenteroanastomoză tip Reichel-Polva, cu ansă aferentă în stază, produsul stagnant în stază poate fi ușor recoltat iar rezultatele sunt utile în selectarea terapiei antibiotice.

Cel mai adesea, însă, asocierea unui sindrom diareic cronic cu sindromul de malabsorbție, ce implică mecanisme multiple și nespecifice comune cu ale altor sindroame de malabsorbție, va suscita explorări complexe (v. Sindrom de malabsorbție). Uneori, răspunsul favorabil la un tratament empiric cu antibiotice va „semna" diagnosticul.

OCLUZIA INTESTINALĂ

Ocluzia este un sindrom caracterizat prin oprirea tranzitului datorită unei obstrucții mecanice sau dinamice și caracterizat prin distensie abdominală secundară dilatației anselor intestinale.

Scanned with OKEN Scanner

Ileusul paralitic — progresia conținutului intestinal este blocată datorită hipomotilității.

Obstrucția mecanică — progresia conținutului intestinal este blocată datorită unui obstacol = stenoză ce interesează lumenul sau unui obstacol ce interesează și peretele intestinal.

Acesta din urmă se însoțește și de o insuficiență vasculară ce are drept consecință necroza ansei cu perforație și peritonită.

Fiziopatologie

Fiziopatologia ocluzei intestinale este prezentată în figura 130.

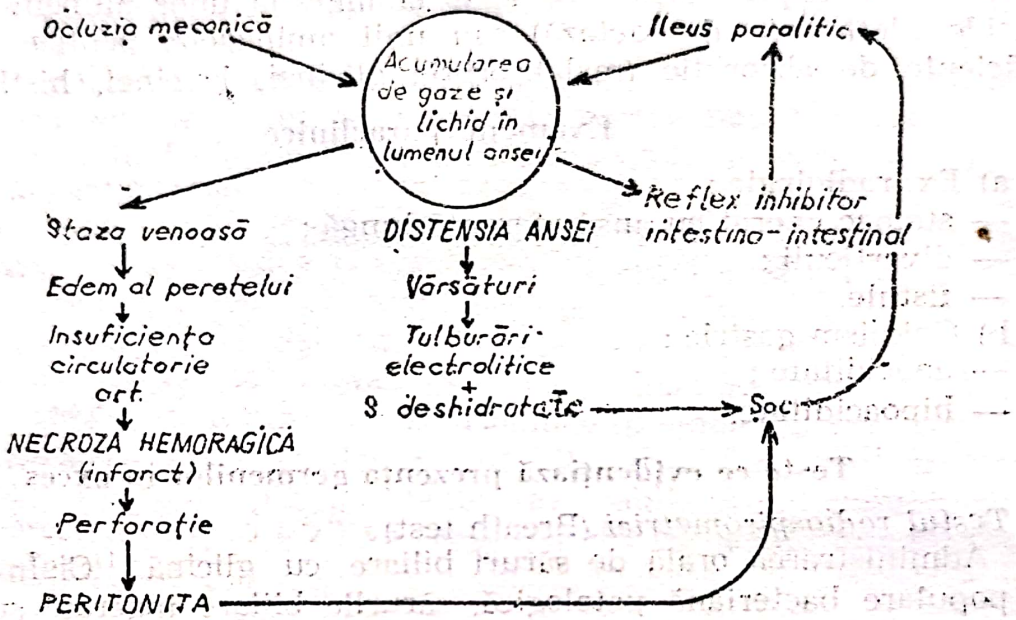


Fig. 130.

ETIOPATOGENIE

Ocluzia mecanică

Prin strangularea lumenului intestinal

1) *Bride peritoneale* ce comprimă ansa intestinală pe plan dur.

2) *Volvulus* sau torsiune = o ansă ce se răsucește în jurul axului său, presupune un mezou și o ansă mobilă (ex. stomac, colon, ileon).

Cauza torsiunii este legată atât de conținutul ansei (ansele destinate se volvulează) cât și de prezența unor condiții anatomice particulare locale :

— tumori intestinale ;
— bride peritoneale ;
— mezenterite retractile ;
— fixarea apendicelui sau diverticulului Meckel prin inflamație → formarea unui „hamac" pe care ansele se pot rota.

Scanned with OKEN Scanner

3) *Invaginația* = telescoparea unui segment intestinal în lumen, proximal sau distal, ce produce o strangulare în zona de penetrație. Invaginația este favorizată de obstrucții mecanice ale lumenului ce induc hiperperistaltica. De obicei, apare în zona ileocecală.

4) *Strangularea internă* se produce în :
— fose peritoneale congenitale (paraduodenal) ;
— orificii abdominale normale (hiatus Winslow) ;
— orificii peritoneale create postoperator.

Strangulările interesează de obicei intestinul subțire și colonul, uneori stomacul.

5) *Herniile strangulate în inelul herniar.*

Prin obstrucția lumenului intestinal

— Obstacole mecanice *extrinseci* (compresie) :
  — bride ;
  — tumori retroperitoneale ;
  — fibroze retroperitoneale.
— Obstacole mecanice *intrinseci* (ocluzie) :
  — leziuni ale peretelui ;
  — stenoze tumorale, polipi, neoplasme ;
  — stenoze inflamatorii, b. Crohn, rectocolită ;
  — calculi biliari migrați ;
  — corpi străini intraluminal ;paraziți) ;
  — fecaloame.

Particularități clinice și fiziopatologice prezintă obstrucția pe o ansă cu obstacol la ambele capete = sindrom de ocluzie pe ansă închisă.

Consecințe : conținutul intestinal nu se poate deplasa deloc în nici o direcție → presiunea crește rapid și intens intraluminal → edemul peretelui ansei obstruate este foarte intens ——→ vascularizația intestinală este foarte precoce alterată (compromisă).

Ocluzia pe ansă închisă predispune mai frecvent la :
— strangulare ;
— infarctizare ;
— perforație.

Condiții etiologice de apariție :
— hernii ;
— volvulus ;
— ocluzie colonică completă în condiția în care valva ileocecală este competentă.

Ocluzia dinamică

(pseudoocluzia intestinală — ileus paralitic)

Sindromul de pseudoocluzie intestinală presupune o paralizie neuromusculară a anselor intestinale, cu oprirea tranzitului intestinal.

De obicei, acest sindrom apare la nivelul intestinului subțire, dar deseori sunt interesate și esofagul, stomacul și colonul. De cele mai multe ori, simptomatologia intestinului subțire maschează restul simptomelor.

Scanned with OKEN Scanner

Pseudoocluzia colonică se dezvoltă în contextul acestui sindrom de pseudoocluzie intestinală și este foarte rar o entitate izolată.

Cauze

Cauzele ocluziei dinamice sunt multiple.

Afecțiuni ale sistemului nervos. Traumatisme craniene sau medulare. Boli neuropsihice. Accidente vasculare cerebrale, meningite.

Boli toracice :

— Traumatisme ;
— Intervenții chirurgicale ;
— Pneumonii. Embolii pulmonare.

Afecțiuni abdominale acute :

— Peritonite generalizate sau localizate (abcesul subfrenic, abcesul apendicular, abcesul pelvin) ;
— Infarct intestinal ;
— Hemoperitoneu, coleperitoneu ;
— Pancreatita acută ;
— Torsiuni de organe abdominale (ex. chist ovarian).

Intoxicații : uremie, porfirie, saturnism, acidoza diabetică.

Boli retroperitoneale :

— Colici nefretice, tumori retroperitoneale, hemoragii retroperitoneale (rupturi de anevrisme, postoperator) ;
— Celulite retroperitoneale ;
— Flebita venei cave inferioare, obstrucția acută aorto-iliacă.

Fracturi de bazin și fracturi de oase lungi.

Boli ale aparatului genital : torsiuni de testicule, abcese prostatice, anexite acute.

Dezechilibrare hidroelectrolitică — hipomagneziemie, hipokaliemie.

Postoperator — intervenții craniene, toracice, abdominale, retroperitoneu, cezariana.

Medicație — fenotiazinice, antidepresoare triciclice ganglioblocante, antiparkinsoniene, abuz de laxative, clonidină.

Alte afecțiuni ce produc ileus dinamic și se întâlnesc cu o frecvență mică sunt :

Boli ale musculaturii colonice : sclerodermia, distrofii musculare Duchenne, amiloidoza, sclerodermia, dermatomiozita.

Boli ale sistemului nervos : b. Chagas ; ganglioneuromatoza intestinală ; neuropatia viscerală în carcinomatoze.

Unele miopatii și neuropatii cu caracter familial.

Boli endocrine : hipotiroidia.

Pseudoobstrucția colonică acută (ileus paralitic colonic, sindromul Ogilvie) este produsă de aceleași cauze ca și ileusul dinamic al intestinului subțire.

În etiopatogenie se discută și tulburări circulatorii tranzitorii, posibil unele toxine bacteriene ce acționează intraluminal sau intervenția unor substanțe circulante ca prostaglandinele și unii hormoni gastrointestinali.

Forma cronică se dezvoltă de obicei la bolnavii cu megacolon.

Diagnosticul de ocluzie dinamică este dificil și trebuie avute în vedere câteva aspecte :

— Ocluzia dinamică produsă de unele afecțiuni intraabdominale (peritonite, hemoperitoneu, coleperitoneu, infarct intestinal, torsiuni ale

Scanned with OKEN Scanner

viscerelor) impune totdeauna tratament chirurgical al afecțiunii cauzatoare. Aceeași observație este valabilă și pentru ocluziile dinamice din hemoragiile retroperitoneale.

— Ocluzia dinamică poate produce prin vărsături, dezechilibre importante hidroelectrolitice cu consecințe severe și care o întrețin.

— În sindromul de pseudoocluzie colonică există posibilitatea apariției unor complicații ce impun tratament chirurgical. Astfel, pseudoocluzia se poate complica cu perforația cecală sau volvulusul colonic.

Perforația este iminentă când diametrul cecului, pe radiografiile în poziția supină, este ≥ 12 cm (normal < 5 cm). Cu cât obstacolul este mai aproape de cec, cu atât riscul perforației este mai mare.

Deci, diagnosticul de ocluzie dinamică sau ileus paralitic nu este totdeauna urmat de o conduită conservatoare și, deseori, prognosticul este rezervat.

SIMPTOMATOLOGIE

Simptomele variază funcție de tipul ocluziei (mecanică, dinamică) și de sediul ocluziei (intestin subțire colon).

	Ileus paralitic	Ocluzia intestinului subțire	Ocluzia intestinului gros
Durerea	—	Colici intestinale frecvente	Colici intestinale rare
Vărsătura	Tardivă	Foarte precoce	Tardivă (fecaloidă)
Constipația Diareea	Tardivă	Tardivă	Constipație — precoce = obstacol complet Diaree = obstacol incompl.
Distensia abdominală	+	Tardivă localizată	Precoce întinsă
Zgomote intestinale	—	Prezente și intense	Prezente și intense
Complicații : a) Stare de șoc hipovolemic	±	+	+
b) Infarct intestinal secundar	—	+	+
		Clinica : S. obstructiv +	— diaree sanguinolentă — durere cvasipermanentă — febră reapărută sau apărută — stare de șoc
c) Perforația intestinală secundară	+	+	+
		Clinica : S. obstructiv +	— semne peritoneale — pneumoperitoneu — stare de șoc

Scanned with OKEN Scanner

1) **Simptomatologia clinică.** Este funcție de sediul obstacolului.
Există totuși o simptomatologie comună ce constă în :
— Durere abdominală ;
— Vărsături ;
— Oprirea tranzitului pentru materii fecale și gaze.

Este de reținut că în ocluzia prin strangulare și invaginare este interesată foarte precoce circulația arterială și venoasă a peretelui ansei.

Pe de altă parte, deoarece totdeauna este antrenată și o porțiune din mezenter, tendința la necroza hemoragică este iminentă.

2) **Evidențierea condiției posibil cauzatoare.**

3) **Diagnosticul ecografic :**

— Se evidențiază ansele foarte destinse cu conținut lichidian sau/și gaze.

— Se poate evidenția uneori obstacolul, mai ales când este vorba de tumori.

— Când apare peritonita se poate evidenția lichid în cavitatea peritoneală.

4) **Ex. radiologic :**

Radiografia abdominală simplă : dilatația anselor cu dispunerea în „tuburi de orgă".

Radioscopia esogastroduodenală baritată poate evidenția obstacolele sau mecanismele ocluziei până la nivelul valvei ileocecale.

Irigoscopia în ocluziile colonice, este un examen ce poate evidenția în ocluzia mecanică sediul și natura obstacolului.

Deci, diagnosticul sindromului ocluziv va parcurge unele etape :

I **Diagnosticul clinic + Diagnosticul condițiilor etiologice**
— Ex. ecografic
— Ex. radiologic
— Ex. laborator

II **Confirmarea diagnosticului de ocluzie**
+ complicații
S. deshidratare
S. azotemie
Peritonita

III **Diagnosticul diferențial între ocluzia mecanică și pseudoocluzie** (sau ileusul paralitic)

Este de mare importantă practică, deoarece în ileusul dinamic cel mai ades nu se intervine chirurgical, pe când în ocluzia mecanică tratamentul chirurgical este singura soluție.

SINDROMUL DE ISCHEMIE ACUTĂ ȘI CRONICĂ INTESTINALĂ

Ischemia acută și cronică intestinală este un sindrom plurietiologic ce evoluează sever în forma acută și a cărui recunoaștere (diagnosticare) precoce permite intervenția chirurgicală în timp util. Ischemia se datorează trombozei, emboliei, stenozei incomplete cât și scăderii debitului.

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOPATOLOGIE

Consecința sindromului de ischemie arterială este *necroza hemoragică* a unei anse sau a mai multor anse intestinale.

Necroza hemoragică a anselor intestinale poate apărea și ca urmare a alterării circulației de întoarcere venoasă (tromboze venoase) (fig. 131).

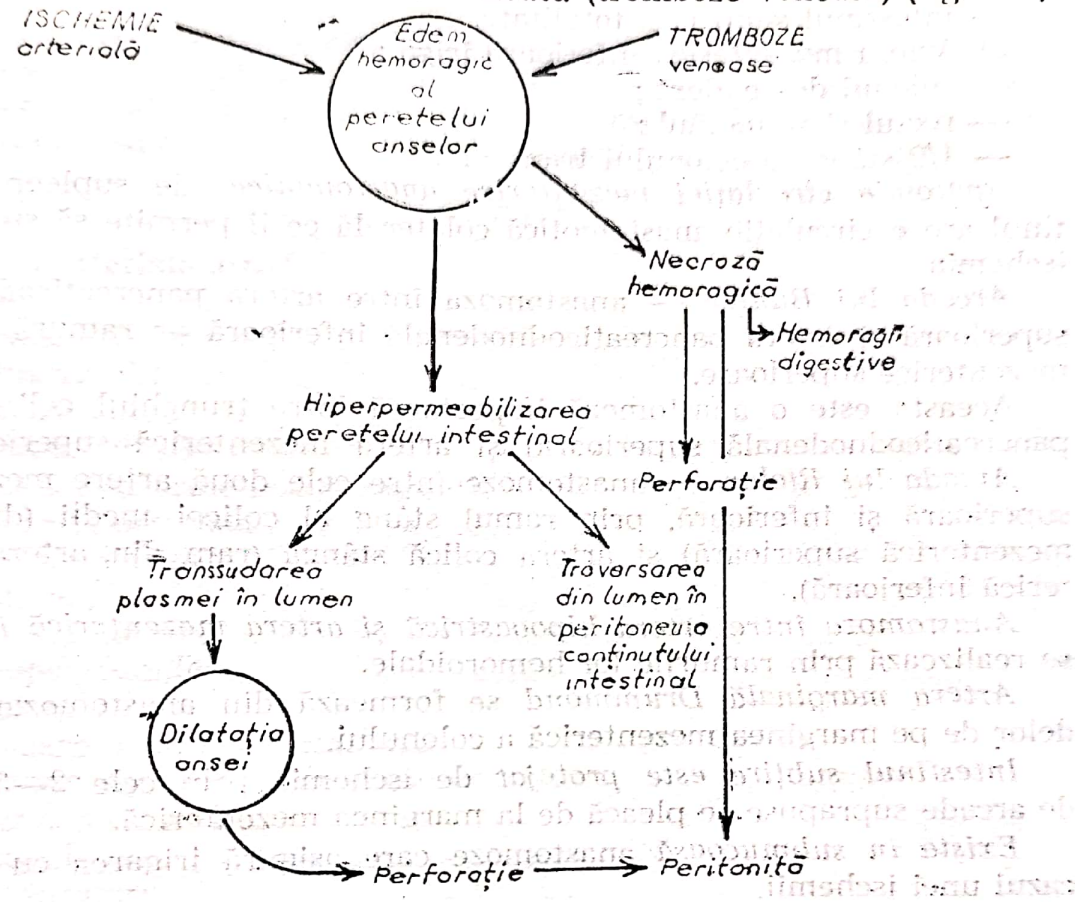


Fig. 131.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Infarctul intestinal = necroză hemoragică a uneia sau mai multor anse, datorată inchemiei arteriale sau tulburării întoarcerii venoase (fig. 132). Se complică cu edem hemoragic, perforație, dilatația ansei și hemoragii digestive.

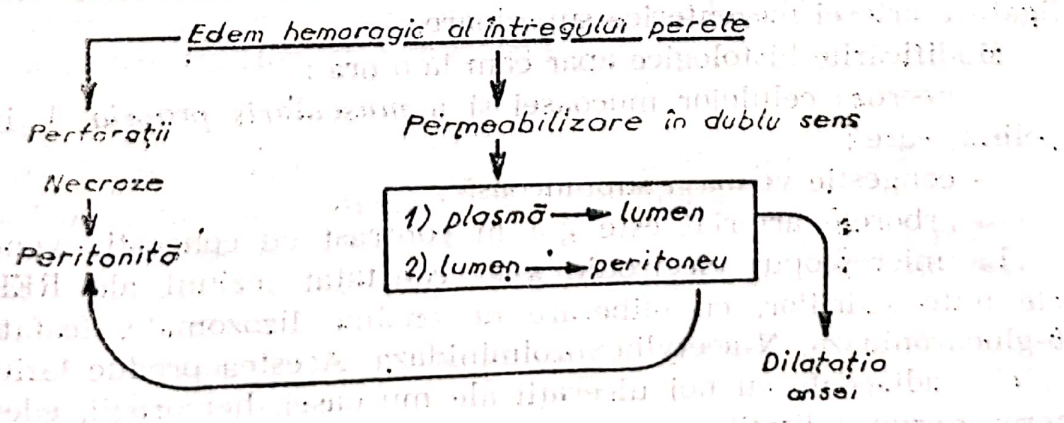


Fig. 132.

Distribuția vascularizației splanhnice trebuie reținută pentru a interpreta simptomatologia într-un context diagnostic dealtfel foarte dificil.

1) Ramurile trunchiului celiac irigă stomacul și duodenul.

2) Artera mezenterică superioară se distribuie la :

— colonul ascendent ;

— 1/2 dreaptă a colonului transvers ;

— intestinul subțire în totalitate.

3) Artera mezenterică inferioară irigă :

— colonul descendent ;

— rectul și sigmoidul ;

— 1/2 stângă a colonului transvers.

Anatomia circulației mezenterice anastomotice (de supleere). Intestinul are o circulație anastomotică colaterală ce îi permite să suplinească ischemia.

Arcada lui Buhler — anastomoza între artera pancreaticoduodenală superioară și artera pancreaticoduodenală inferioară = ramură a arterei mezenterice superioare.

Aceasta este o anastomoză importantă între trunchiul celiac (artera pancreaticoduodenală superioară) și artera mezenterică superioară.

Arcada lui Riolan — anastomoze între cele două artere mezenterice, superioară și inferioară, prin ramul stâng al colicei medii (din artera mezenterică superioară) și artera colică stângă (ram din artera mezenterică inferioară).

Anastomoza între artera hipogastrică și artera mezenterică inferioară se realizează prin ramurile lor hemoroidale.

Artera marginală Drummond se formează din anastomozarea arcadelor de pe marginea mezenterică a colonului.

Intestinul subțire este protejat de ischemie prin cele 2—3 rânduri de arcade suprapuse ce pleacă de la marginea mezenterică.

Există în submucoasă anastomoze care asigură irigarea cu sânge în cazul unei ischemii.

S-a demonstrat prin angiografii că *vasoconstricția* este un factor etiologic care produce foarte frecvent ischemie nonocluzivă și se adaugă totdeauna și ocluziei acute a arterei mezenterice superioare.

Ischemia arterială

Experimental s-au consemnat toate stadiile *intestinului ischemic* prin ligatura arterei mezenterice superioare.

Modificările histologice apar cam la o oră :

— necroza celulelor mucoasei și a *muscularis propria* + infiltrat cu polinucleare ;

— congestie venoasă submucoasă ;

— arborele arterial este gol în contrast cu congestia venoasă.

La microscopul electronic s-au constatat leziuni ale REP, ulterior ale mitocondriilor, cu eliberare de enzime lizozomale, fosfatază acidă, β-glucuronidaza, N-acetylhexozoiminidaza. Acestea produc leziuni ale celulelor adiacente cu noi ulcerații ale mucoasei, hemoragii, edem și creșterea permeabilității mucoasei pentru fluidele intraluminale și bacterii.

Scanned with OKEN Scanner

Când necroza devine transmurală = > gangrenă în interiorul căreia există *E. coli,* streptococ fecal, *Clostridium.*

Dacă ischemia este cronică, inflamația și ulcerațiile se vor repara prin țesut de granulație și fibroză, cu stricturi.

Ocluzia venoasă mezenterică

Ocluzia venoasă mezenterică se dezvoltă, de obicei, pe ansele intestinului subțire din porțiunea mijlocie. Se evidențiază congestie venoasă în submucoasă, edem întins și hemoragii = aspect de cârnat nedigerat. Mezenterul este edematiat și cu hemoragii iar arterele pulsează.

ETIOLOGIE

Ischemia arterială acută

1. Embolie arterială :
— Cardită cu vegetații ;
— Tahiaritmii ;
— Proteze valvulare ;
— Stenoza mitrală ;
— Infarct miocardic postangiografic.

2. Tromboză arterială :
— Arterioscleroză ;
— Traume ;
— Disecția aortei ;
— *S. hipercoagulare ;*
— Angiografii ;
— Utilizare de anticoncepționale.

3. Ischemie neocluzivă (debit cardiac) :
— Infarct miocardic ;
— Hipovolemie ;
— Deshidratare ;
— Insuf. cardiacă cl. III, IV ;
— Stenoze valvulare ;
— Insuficiențe valvulare ;
— Tahiaritmii ;
— Medicație vasoconstrictoare (digitală, propranolol, pitresină).

Ischemia arterială cronică
— Ateroscleroză ;
— Displazia fibromusculară ;
— Compresii externe ;
— Boli ale vaselor mici : poliarterita nodoasă, LED, Takayashu, Buerger, Wegener, purpura Henoch-Schöenlein.

Tromboza venoasă

a) Stări de hipercoagulare —→ deficiență antitrombină III ; tratamente cu anticoncepționale ; policitemii, trombocitemii.

b) Sindromul de hipertensiune portală ce evoluează cu stază portală frecvent este o condiție favorizantă. Piletromboza este o complicație ce survine în evoluția cirozei hepatice.

c) Stările septicemice cu punct de plecare abdominal. Ex. : febra tifoidă, apendicite, diverticulite.

Pentru clinicieni este de reținut că :

Scanned with OKEN Scanner

a) *trombozele* = obliterare la emergența trunchiului arterei mezenterice superioare cu trombi ateroscleroticî ;

b) *emboliile* sunt mai frecvente în teritoriul arterei mezenterice superioare ce se desprinde în unghi mic din aortă — condiție ce favorizează angajarea emboliilor ;

c) *infarctele netrombotice* — se datorează unei scăderi foarte bruște a fluxului sanguin în diverse afecțiuni cu debit cardiac scăzut, dar implică totdeauna unele modificări aterosclerotice ale peretelui vascular.

Asemenea scăderi ale debitului cardiac survin mai frecvent în insuficiența cardiacă congestivă clasa III—IV sau în infarctul miocardic acut ;

d) *Infarctele venoase* sunt eventualități mai rare, dar au aceleași consecințe asupra peretelui intestinal.

CLINICA

1) Vărsături — distensie abdominală intensă + diaree (ceea ce exclude suspiciunea de ocluzie).

2) Durere abdominală acută.

3) Hemoragii digestive (melenă de obicei) fără etiologie certă (adică o afecțiune cunoscută care să evolueze cu hemoragii digestive).

Aceste simptome apar în context aparte :

a) boli cu debit cardiac scăzut ;

b) boli cu potențial emboligen ;

c) ateromatoză difuză cu determinări cerebrale, coronariene, arteritice ;

d) sindrom de hipertensiune portală (ciroze hepatice) sau afecțiuni acute abdominale, apendicită, diverticulită, enterite acute, colecistită acută gangrenoasă) ;

e) sindrom de hipercoagulare sanguină (afecțiuni hematologice).

Forme clinice în funcție de natura obstacolului

Embolii :

— Durere periombilical.

— Diaree, vărsături ±.

— Semne de irigație peritoneală.

Se asociază boli cu potențial emboligen.

Tromboza arterei mezenterice superioare sau a trunchiului celiac.

Se poate considera oarecum tipică triada :

— durere postprandială la 15—30′ (distensie abdominală) ;

— alterarea tranzitului (golire rapidă gastrică și intestinală) ;

— sindrom de malabsorbție (scădere ponderală). Se asociază și alte determinări difuze ale aterosclerozei cerebrale, coronariene, arteritice.

Tromboza apare pe fondul unei ischemii cronice, prin ateromatoză. Ocluzia vasculară se datorează unui trombus ateromatos ce completează stenoza.

Ocluzia venoasă mezenterică

Evoluează de obicei în două etape :

1. Clinic :

— Durerea abdominală ;

— Distensie abdominală ;

Scanned with OKEN Scanner

— Febră ;
— Diaree.

Tabloul clinic nu diferă de al ischemiei arteriale.

2. După 1—2 săptămâni se dezvoltă și ascita serohemoragică ce se infectează, complicându-se cu peritonită.

Ischemia neocluzivă

Este obligatorie recunoașterea acestei entități deoarece, spre deosebire de ocluzia prin embolii sau tromboze ce impun tratament chirurgical, în aceste situații tratamentul este medical deci conservator. De obicei apare la bolnavi spitalizați în secțiile de terapie intensivă.

Clinic, aceștia prezintă :
— dureri abdominale ;
— distensie abdominală ;
— hemoragie digestivă.

Această simptomatologie apare în condițiile asocierii unor afecțiuni ce evoluează cu un debit cardiac scăzut :
— infarct miocardic ;
— insuficiență cardiacă clasa II—IV ;
— insuficiență valvulară ;
— utilizarea balonului intraaortic.

Mai caracteristică pentru această categorie este și apariția unei cianoze severe a membrelor inferioare („blue feet syndrome").

Mecanismul constă în apariția unui vasospasm datorită debitului cardiac scăzut.

Sindromul colitei ischemice

Constă în dureri de hipocondru stâng, cu subocluzie intermitentă, sindrom diareic cu hemoragii digestive inferioare.

EXAMENUL RADIOLOGIC

Semnul caracteristic = prezența de aer în peretele intestinal.

Radiografia pulmonară + abdomen în poziție erectă va exclude afecțiuni ce evoluează cu dureri abdominale acute :
— pneumonii ;
— perforații esofagiene, gastrice, duodenale ;
— insuficiență cardiacă congestivă.

Se pot evidenția :
— *aer în peretele intestinal ;*
— *aer în vena portă și ramurile sale ;*
— distensia anselor cu imagini hidroaerice.

Prânz baritat :
— pliurile mucoase pot fi subțiate ;
— ulcerațiile caracteristice apar rar (10% din cazuri) ;
— perforație în perete (când peretele intestinului a fost necrozat în totalitate) ;
— stenoză, stricturi (când peretele intestinului a fost interesat parțial).

Scanned with OKEN Scanner

ANGIOGRAFIA

Este examinarea cea mai valoroasă.

Cateterizarea transfemurală a vaselor mezenterice permite și o intervenție terapeutică (embolectomie, trombectomie).

Aortografia

— Va exclude disecția aortei, anevrisme ;

— Va evidenția ramurile anteroposterioare și laterale ;

— Va evidenția embolii la 4—6 cm de emergența arterei mezenterice superioare ;

— *Semnul meniscului de mercur este semnul patognomonic ;*

— Va evidenția stenoze ale arterelor ;

— Va evidenția vasospasmul arterei sau al ramurilor (se introduce papaverină i.v. pe cateter).

— *În ocluziile venoase,* arteriografia relevă semne indirecte :

— reflux în aortă a substanței contrastante ;
— spasmul arterei mezenterice superioare ;
— opacizarea minimă a arcadelor ;
— prelungirea fazei arteriale (> 40″) ;
— neopacifierea venelor mezenterice ;
— opacifierea peretelui colonic și extravazarea substanței de contrast.

Arteriografia nu poate evidenția corect artera mezenterică inferioară.

EXPLORĂRI IMAGISTICE

ENDOSCOPIA

Gastroduodenoscopia nu este utilă de obicei în diagnostic. Totuși, Jebbari și colab. descriu, în ischemia mezenterică superioară, infarcte ale jejunului.

Sigmoidoscopia și colonoscopia sunt foarte edificatoare pentru diagnosticul colitei ischemice deoarece examinarea endoscopică va evidenția ulcerațiile mucoasei colonice.

ECOGRAFIA ABDOMINALĂ

În sistemul Doppler se descrie, ca semn caracteristic pentru stenoza arterei mezenterice superioare, pierderea fluxului diastolic. De fapt, aspectul obținut este caracteristic oricărei stenoze și constă în ascuțirea vârfurilor fluxului sistolic și regurgitarea diastolică.

Examenul ecografic este util mai ales în *diagnosticul trombozelor* portale. Prin ecografie se pot vizualiza cheagul în lumenul venei porte, dilatatia retrogradă, circulatia portală, splenomegalia congestivă.

De asemenea examenul ecografic poate fi util în a evidenția cauzele sindromului de hipertensiune portală (ciroza hepatică, neoplasme).

Se vizualizează și *distensia abdominală prin pareză* intestinală secundară, cât și ascita ce se dezvoltă tardiv în trombozele portale.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori sunt evidente bulele de aer ce se absorb în ramurile venei porte secundar ischemiei intestinale.

DIAGNOSTICUL INFARCTULUI MEZENTERIC

Etapa clinică

Debutul :

1/2 din cazuri se prezintă cu hemoragii digestive superioare — hematemeze și melene.

1/2 din cazuri prezintă aspect ce sugerează *ocluzia intestinală :*

— Durere periombilicală ;
— Vărsături. Diaree (? !) ;
— Distensie abdominală.

În această etapă, necroza anselor intestinale nu s-a instalat.

Stare toxicoseptică ce este expresia necrozei intestinale :

Peritonita ;
Hematemeză prin gastrită erozivă datorată șocului toxicoseptic ;
Melena — expresie a necrozei hemoragice a anselor.

Șoc toxico-septic decompensat în faza tardivă.

Există unele particularități clinice dictate de etiologie :

— *Infarctul embolic :*
— durerea se instalează brusc ;
— există condiții etiologice pentru embolii.

— *Infarctul netrombotic* — bolnavii de obicei prezintă tabloul unei insuficiențe cardiace congestive greu reductibile.

— *Colita ischemică :*
— debutează la vârstnici ;
— interesează artera mezenterică inferioară ;
— se produce gangrena hemoragică a colonului descendent ;
— clinic, *rectoragii.*

— *Infarctul prin tromboză venoasă.*

Apare în condiții de stază portală a cărei etiologie este :

— ciroză hepatică ;
— insuficiență cardiacă avansată ;
— infiltrații tumorale.

Aspectul clinic este identic cu cel al ischemiei arteriale dar mai puțin dramatic.

După 7—14 zile se va instala *ascita* datorită creșterii presiunii portale. *Ascita* este serohemoragică și totdeauna infectată.

— În *vasculitele* colagenotice tabloul clinic este dramatic. Chiar intraoperator este greu de diferențiat de o enterită necrozantă deoarece vasele mezenterului, în ambele afțiuni, sunt indemne. Leziunile cuprind strict vasele mici intramurale, în colagenoze.

Etapa de laborator

a) Anemie posthemoragică Hb ↙, Ht ↙.

b) S. insuficiență renală acută = necroza tubulară acută toxicoseptică : ureea ↗, creatinina.

c) S. necroză intestinală :

Scanned with OKEN Scanner

— GOT ↗ transaminaza oxalacetică ↗ ;
— Lacticodehidrogenaza ↗ ;
— Fosfataze alcaline ↗ .
d) Leucocitoză.
e) S. deshidratare (vărsături) Ht ↗ ↗ .
f) Acidoză metabolică (hipoperfuzie tisulară).

Etapa radiologică

Aspectul este identic cu cel din ocluziile intestinale. Caracteristic dar rareori evidențiat este aerul din peretele intestinal, ca și vena portă și ramurile sale.

Radiografia abdomenului „pe gol" :

— imagini hidroaerice pe intestinul subțire, „aspect de tuburi de orgă" = pareza intestinală ;

— imagini hidroaerice pe colon ce se extind până la nivelul unghiului splenic al colonului unde se termină brusc (semnul cut-off).

Ex. ecografic

Este util în diagnosticul trombozelor portale. Se poate evidenția și dilatația secundară a vaselor + splenomegalie congestivă. Ex. ecografic poate evidenția o complicație a necrozei intestinale, și anume absorbția crescută de gaze în sistemul venei porte. Acest aspect este destul de caracteristic pentru ischemia intestinală.

Ex. ecografic poate furniza și alte categorii de date. Astfel :

a) se poate vizualiza trunchiul celiac cu ramurile sale ;

b) se poate vizualiza artera mezenterică superioară ;

c) se poate efectua ex. Doppler al acestor vase, ce va evidenția aspecte caracteristice. Astfel, dacă există stenoze ateromatoase, apar modificări ale fluxului sanguin caracteristice pentru stenoză și creșterea vitezei circulatorii.

Examenele angiografice

Examenele angiografice sunt cele ce evidențiază emboliile arteriale sau zonele de tromboză.

Este examinarea de elecție pentru stabilirea diagnosticului.

SINDROMUL DE EXSUDAȚIE INTESTINALĂ

Exsudarea intestinală este o exacerbare a procesului de exorbție intestinală.

Procesul de exsorbție intestinală este un proces fiziologic ce cuprinde eliminarea în tubul digestiv a :

1) produșilor de catabolism proteic ;
2) substanțelor proteice ce se sintetizează în intestin (ex. IgA) ;
3) secrețiilor digestive ale ficatului și pancreasului.

Se adaugă o secreție a apei intraluminal ce are drept scop diluția conținutului hiperosmotic. Această apă provine din peretele intestinal și, ulterior. ea este reabsorbită distal.

Zilnic se elimină 150—200 g celule descuamate ce vor fi digerate.

Creamer consideră exsorbție numai eliminarea intraluminală a cataboliților din metabolismul proteic și a apei, cu intenția de a asi-

Scanned with OKEN Scanner

gura osmolaritatea conținutului intestinal. El *nu* include secreția biliopancreatică și produșii de descuamare celulară.

Procesul de exsorbție intestinală constituie 40 % din catabolismul proteic general.

În condiții patologice aceste eliminări cresc și se constituie sindromul de exsudație intestinală. Zilnic se catabolizează 15 g albumină; 7 g se elimină prin tubul digestiv, din care 5 g în intestinul subțire. De fapt proteinele sunt doar un marker al exsudației, procesul fiind mult mai amplu.

În exsudația intestinală se elimină în principal proteine și apă, dar simultan și unii aminoacizi, acizi grași, vitamine grup B, electroliți (Mg, K) și oligoelemente (Mn și Co).

Când exsudația proteică excedează sintezele, se instalează semnele deficitului proteic.

FIZIOPATOLOGIE

Mecanismele principale sunt variate funcție de afecțiunea cauzală.

I. *Afecțiuni în care se produce o disrupție a continuității mucoasei*, prin edem, infiltrate inflamatorii sau neoplazie. Se distrug joncțiunile dintre enterocite la polul bazal unde funcționează pompe intestinale (Na, glucoză, H_2O). *Prin interstițiile lărgite se vor pierde: H_2O, electroliți, glucoză, vitamine.*

II. *Afecțiuni cu hipertensiune limfatică* se însoțesc de o denudare a capilarelor limfatice, îndeosebi la nivelul vilozităților. Aceste capilare se distrug și apare o limforagie prin care se pierd proteine cât și limfocite. Acest grup de afecțiuni se dezvoltă în condiții ce asociază sindromul de malasimilație prin blocarea transportului.

Este de reținut că:

— multe afecțiuni sunt extraabdominale (cardiace, pulmonare, mediastinale);

— unele sindroame de hipertensiune limfatică se asociază sindromului de stază al venei cave inferioare (insuficiență cardiacă, pericardită constrictivă, insuficiență tricuspidă etc.);

— alte afecțiuni se asociază sindromului de hipertensiune portală prin baraj intrahepatic postsinusoidal și sinusoidal (ex. cirozele hepatice).

III. *Afecțiuni ce produc ulcerații ale mucoasei tubului digestiv*: de fapt produc la nivelul mucoasei o denudare și, astfel, capilarele submucoasei sunt în contact direct cu lumenul și are loc o plasmexodie marcată, asociată hemoragiilor prin ulcerații.

CONDIȚII ETIOLOGICE

Afecțiuni cu pierderi prin interstițiile intercelulare lărgite

Stomac:

— gastrite cronice;
— tumori gastrice;
— polipoza gastrică.

Scanned with OKEN Scanner

Intestin :
— amiloidoza ;
— limfomul intestinal ;
— enterite alergice ;
— giardiaza ;
— TBC intestinal ;
— b. Crohn.
Colon — polipoze colonice.

Afecțiuni cu hipertensiune limfatică

1) S. hipertensiune venoasă în vena cavă inferioară :
— pericardita constrictivă ;
— insuficiența cardiacă ;
— insuficiența tricuspidă.
2) S. hipertensiune portală intrahepatică pre- și postsinusoidală.

S. de hipertensiune venoasă din afecțiuni cardiace se însoțește de hipertensiune limfatică, deoarece hipertensiunea din atriul drept se transmite în ambele vene cave — superioară și inferioară (VCI + VCS).

În vena cavă superioară, la joncțiunea trunchiului brahiocefalic cu v. subclavie se află și orificiul de deversare al canalului limfatic care astfel va fi interesat. Astfel, sindromul de hipertensiune venoasă se însoțește de hipertensiune limfatică.

S. de hipertensiune portală cu obstacol postsinusoidal sau sinusoidal (din ciroze hepatice) produce și hipertensiune limfatică în spațiul Disse, ce va fi „preluată" de canalul toracic, ce se dilată ca și cisterna Chili.

Staza limfatică se transmite vaselor peritoneale și limfaticelor din vilozități, ce se vor dilata, la rândul lor.

Aceste două categorii de afecțiuni se caracterizează deci printr-o complexitate de mecanisme ce se intrică, fiecare modificând tabloul clinic (s. de hipertensiune limfatică ; s. stază în vena cavă inferioară ; s. hipertensiune portală).

3) Compresia canalului toracic limfatic (tumori etc.).
4) Afecțiuni ale limfaticelor abdominale :
— adenopatii TBC și metastaze ;
— limfoame retroperitoneale ;
— sarcoame.
5) Afecțiuni intestinale ce interesează limfaticele :
— limfangiectazia intestinală idiopatică ;
— α-, β-lipoproteinemia ;
— boala Wipple ;
— limfom intestinal ;
— ileita TBC, b. Crohn.

În toate acestea, apariția stazei limfatice este ușor de înțeles, iar consecințele ei sunt ruptura limfaticelor cu limforagie în lumen.

Afecțiuni ulcerative cu plasmexodie și hemoragii la nivelul capilarelor prin denudare.

— Neoplasme digestive, carcinoame (esofag, stomac, intestin).
— Rectocolită ulcerohemoragică.
— B. Crohn.
— S. Zollinger-Ellison.

Scanned with OKEN Scanner

1) Afecțiuni ce interesează limfaticele, evoluează cu :
— deficit proteic ⟶ hipoalbuminemie ;
— pierdere de limfocite ⟶ limfopenie.

Edemele apar tardiv deoarece proteinele se pot absorbi și pe calea venei porte.

2) Afecțiuni ale tubului digestiv ce produc o disjuncție a celulelor cu pierderi printre celule
— hipoalbuminemie ;
— hipocalcemie.

3) Afecțiuni ulcerative ale mucoasei digestive cu pierderi prin denudarea capilarelor
— hipoalbuminemie ;
— anemie.

Există două situații particulare în care sindromul de exsudație este foarte exprimat :
— fistulele gastrocolice ;
— fistulele limfoenterice.

EXAMENUL CLINIC

Este foarte sărac în date și poate crea confuzii. Cele mai frecvente simptome sunt :
— Edeme ± anasarca ;
— Infecții intercurente (limfopenie) ;
— Tetanie.

Asociază :
a) S. malabsorbție (afecțiuni intestinale) ;
b) S. de obstrucție intestinală (polipoze) ;
c) S. hemoragiilor digestive superioare sau inferioare (polipoze, rectocolita) ;
d) S. hipertensiune a venei cave inferioare (afecțiuni cardiace).

Pentru medicul practician este foarte important să recunoască prezența sindromului de exsudație intestinală, deoarece numai tratamentul cauzal al afecțiunii nu este suficient. Ca și în sindromul de malobsorbție, pierderile proteice și electrolitice antrenează, în afara malnutriției și a sindroamelor carențiale, insuficiențe glandulare exo- și endocrine ce întrețin un circuit vicios și complică tabloul clinic și diagnosticul.

Enteropatia cu pierdere de proteine trebuie suspectată la orice bolnav cu edeme, hipoproteinemie generalizată și în absența proteinuriei sau a unei boli hepatice severe.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Din punct de vedere practic este foarte important a deosebi sindromul de exsudație proteică de afecțiuni de sinteză proteică scăzută sau cu hipercatabolism proteic, cât și de cele cu pierderi proteice prin urină.

Scanned with OKEN Scanner

Boli cu sinteză proteică scăzută.
Se constată și alte anomalii asociate.
Ex. :
— creșterea gammaglobulinelor ;
— V.S.H. ↑ ;
— S. de insuficiență hepatocelulară.

Boli cu hipercatabolism proteic. Sunt foarte greu de depistat ca mecanism, dar se constată o scurtare a duratei de viață a proteinelor marcate cu ^{131}I (test RISA).

Boli cu pierderi proteice prin urină. Dozarea albuminei în urina din 24 ore este relevantă.

Diagnosticul parcurge mai multe etape, astfel :

I) Prima etapă *constată : Hipoalbuminemia* clinic manifestată prin edeme, anasarcă.

II) *Se vor elimina trei categorii de afecțiuni* ce pot evolua cu hipoalbuminemie.

1) *Boli cu sinteză scăzută de proteine :*

— boli hepatice — teste hepatice, ecografie ;
— infecții cronice ;
— neoplasme ;

2) *Catabolism proteic endogen* crescut.

3) *Pierderi proteice prin urină.* Sindrom nefrotic caracterizat prin :
— Sindrom urinar ;
— Albumina dozată în urina recoltată în 24 ore.

III *Se evidențiază pierderile proteice la nivelul tubului digestiv.* Se practică testul cu albumină marcată cu ^{51}Cr, injectată i.v. și se colectează fecalele timp de 4 zile.

Normal, zilnic se elimină 1% din pool-ul total al proteinelor plasmatice.

În *sindromul de exsudație proteică* — zilnic se pierd 10—25% din pool-ul total al proteinelor plasmatice.

IV) *Alte date relevante* pentru tipul de mecanism. Când se asociază :
— Limfopenia = s. de exsudație prin hipertensiune limfatică sau boli ale limfaticelor ;
— Hipocalcemie = boli ce infiltrează peretele intestinal și produc pierderi prin spațiile intercelulare ;
— Anemie = boli ce evoluează cu ulcerații ale mucoasei ;
— S. malabsorbție = afecțiuni ale intestinului subțire.

V) *Alte explorări ce vor preciza diagnosticul și sediul leziunii :*
— Ex. radiologice gastrointestinale ;
— Endoscopia digestivă superioară și inferioară cu biopsie ;
— Ecografia cordului.

SECRETIA ENDOCRINĂ A INTESTINULUI

Recunoașterea funcției hormonale a mucoasei tubului digestiv a modificat unele concepții patogenice privind afecțiunile digestive.

Excesul sau deficiența enterohormonilor pot produce modificări ale secrețiilor digestive, ale proceselor absorbtive și ale motilității.

Scanned with OKEN Scanner

Consecințele acestor modificări sunt sindroamele dispeptice sau veritabile afecțiuni organice.

În ulcerele duodenale se cunosc astăzi multiple dereglări în rândul cărora se consideră excesul de enterohormoni ce cresc secreția de HCl sau deficitul celor inhibitori.

Refluxul duodenogastric, gastroesofagian, gastropareza, s. colonic iritabil sunt anomalii motorii ce se manifestă clinic sub forma dispepsiilor motorii, induse de factori multipli în rândul cărora se discută și dereglările enterohormonilor cu acțiune pe motilitate.

Mucoasa tubului digestiv are o importantă funcție endocrină. Secretă o serie de substanțe — enterohormoni ce intervin în reglarea digestiei, absorbției, motilității și circulației.

Sinteza și eliberarea acestor substanțe este indusă de stimulii alimentari care acționează specific prin structura chimică, sau mecanic, prin distensia volumică.

Enterohormonii se absorb în sistemul circulator și, pe această cale, ajung la „organele țintă" — alte segmente ale tubului digestiv a căror funcție o modelează, adaptând-o.

De cele mai multe ori enterohormonii au **funcții stimulatoare.** De ex. *gastrina,* eliberată de celulele G antrale prin distensia mecanică, pe cale sanguină va stimula secreția de HCl în regiunea corpului gastric. *Secretina* eliberată în duoden prin stimularea produsă de aminoacizi, glucoză și HCl va produce, după ce este absorbită în circulație, o creștere a secreției pancreatice și biliare bogată în bicarbonați.

Eliberarea *colecistokininei* este produsă de prezența grăsimilor în lumenul duodenal. CCK produce contracția colecistului, relaxarea sfincterului Oddi, favorizând astfel penetrația bilei în duoden. CCK are și o acțiune de stimulare a secreției enzimatice a pancreasului.

Există și enterohormoni cu **rol inhibitor.** Ex. somatostatina eliberată de mucoasa antrală va inhiba secreția de HCl.

GIP inhibă atât secreția cât și motilitatea gastrică.

PP este inhibitorul natural al secreției exocrine pancreatice.

Enteroglucagonul eliberat în ileon, în contact cu alimentele nedigerate, inhibă secreția gastrică, constituind un mecanism de feedback negativ ce controlează secreția gastrică printr-o buclă lungă.

Unii enterohormoni au atât efecte asupra secrețiilor, cât și asupra motilității.

Gastrina, în afara acțiunii principale de excitare a secreției gastrice acide, crește tonusul sfincterului esofagian inferior și accelerează golirea gastrică, împiedicând refluxul gastroesofagian.

CCK și secretina scad tonusul sfincterului esofagian inferior și favorizează refluxul.

GIP inhibă atât motilitatea cât și secreția gastrică.

CCK stimulează secreția exocrină pancreatică, dar acțiunea principală este de stimulare a contracțiilor colecistului și de relaxare a sfincterului Oddi. Concomitent, CCK produce și o creștere a motilității intestinale.

Secretina, glucagonul, enteroglucagonul și GIP acționează asupra secrețiilor gastrice și pancreatice și au efecte și asupra motilității intestinale pe care o inhibă.

Unii enterohormoni **acționează predominant asupra motilității** tubului digestiv.

Scanned with OKEN Scanner

ENTEROHORMON	LOCUL FORMĂRII	CELULA SECRETORIE	PROPRIETĂȚI
— Gastrina	— antrul gastric	G	— secreția gastrică HCl crescută — tonus sf. esofagian inferior crescut — secreția H_2O și electroliți, în stomac și intestin crescută
— Colecistokinina (COK)	— duoden — jejun	J	— secreție enzimatică crescută în pancreas — contracția colecistului — relaxarea sfincterului Oddi
— Secretina	— duoden	S	— secreția pancreatică de bicarbonat și H_2O crescută
— Polipeptidul gastric inhibitor (GIP)	— duoden	D_1	— motilitatea gastrică scăzută — secreția gastrică de HCl scăzută
— Peptidul intestinal vasoactiv (VIP)	— intestin subțire — colon — pancreas	H	— vasodilatație spanhnică — secreția pancreatică de H_2O și bicarbonat crescută
— Glucagon	— stomac (reg. fundică) — duoden — pancreas	A	— secreție gastrică scăzută — motilitate intestinală scăzută
— Enteroglucagon	— ileon distal	EC	— aceleași
— Motilina	— intestin	EC_2	— motilitate intestinală scăzută
— Somatostatina	— stomac — pancreas — intestin	D	— secreție gastrică scăzută — motilitate gastrică scăzută — flux sanguin splanhnic scăzut
— Neurotensina	— intestin		— secreție gastrică scăzută — motilitate gastrică scăzută
— Polipeptid pancreatic (PP)	— pancreas	PP	— secreție gastrică scăzută — secreție exocrină pancreatică scăzută
— Substanța P	— stomac — intestin		— motilitate intestinală crescută

Scanned with OKEN Scanner

Musculatura netedă digestivă are contracții spontane, poate fi stimulată prin distensie și conduce impulsurile independent de structurile nervoase.

În anumite zone (ex. stomac, duoden) există structuri musculare ce sunt constituite în veritabile pacemaker cu activitate ritmică și pattern specific.

Enterohormonii de obicei acționează asupra motilității interdigestive.

Motilina acționează motricitatea gastrică și intestinală.

Somatostatina are efecte inhibitorii asupra motilității, probabil blocând motilina.

Corelații

1. Între aceste substanțe (enterohormoni) există multiple corelații. Cele mai evidente sunt cele realizate prin mecanisme de feedback negativ: enterohormonii eliberați la nivelul segmentelor superioare ale tubului digestiv (ex. stomac) sunt inhibați de cei eliberați în duoden. Secreția gastrinei este blocată de C CK și secretină, ce se constituie în mecanismul de frână duodenală (duodenal brake). Acest mecanism de feedback (fig. 133) permite o coordonare a proceselor digestive, astfel încât în momentul în care digestia într-un segment digestiv s-a încheiat și secreția să înceteze.

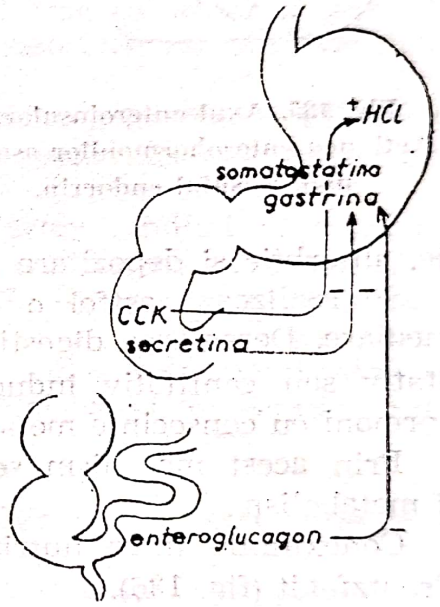


Fig. 133. Corelații tip feedback negativ între enterohormoni.

2. Corelațiile sunt mult mai complexe dacă includem și interrelațiile dintre *hormonii endocrini pancreatici* și *substanțele hormonale secretate de duoden și stomac.*

a) Hormonii endocrini pancreatici (insulina, glucagonul, somatostatina și peptidul pancreatic) intervin și în procesele digestive.

Insulina stimulează secreția gastrică prin intermediul n. vag și totodată și secreția exocrină.

Glucagonul pancreatic, somatostatina și peptidul pancreatic au o acțiune asupra secreției pancreasului exocrin (fig. 134).

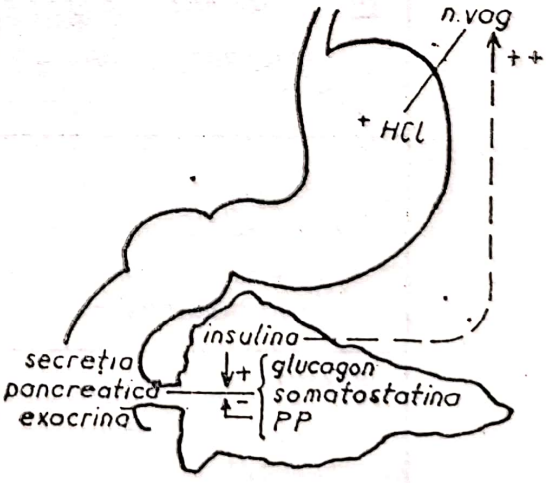


Fig. 134. Acțiunea hormonilor pancreatici asupra secrețiilor digestive.

b) Hormonii intestinali modelează secreția pancreatică endocrină, constituindu-se astfel într-un veritabil ax enteroinsular ce prezintă o modificare a metabolismelor funcție de aportul alimentar. Se vor secreta preferențial acei hormoni pancreatici ce intervin în depozitare, anabolismul sau catabolismul produșilor nutritivi digerați și absorbiți. Aceste verita-

bile semnale cu specificitate eliberează enterohormonii ce excită sau inhibă hormonii pancreatici (fig. 135).

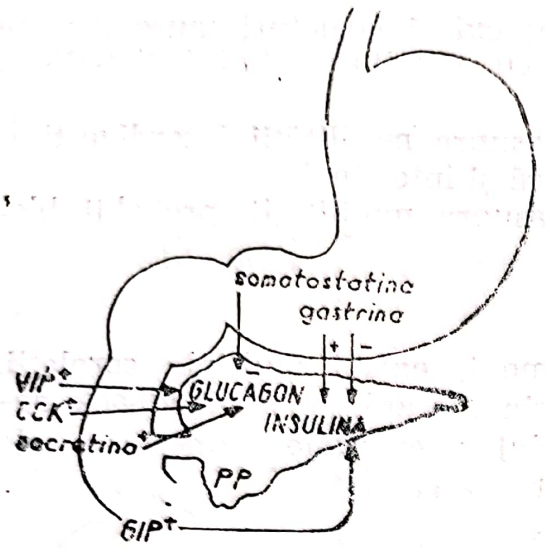


Fig. 135. Axul enteroinsular. Acțiunea enterohormonilor asupra pancreasului endocrin.

CCK și secretina induc secreția de glucagon.

Somatostatina inhibă atât glucagonul pancreatic cât și insulina.

GIP determină o creștere a secreției de insulină. De aceea aportul alimentar excesiv de glucoză și trigliceride produce hiperplazia celulelor duodenale ce secretă GIP, cu hiperinsulinism secundar ce însoțește obezitatea de aport și unele forme de diabet.

Gastrina stimulează secreția insulinei.

VIP excită secreția de glucagon. Astfel se explică hiperglicemia care însoțește efectul vasodilatator în teritoriul splanhnic.

Hormonii enterali participă la cele trei etape de transformări prin care trec produșii nutritivi ingerați : digestie, absorbție și depozitare (în ficat, celula adipoasă și celula musculară).

Se realizează astfel o corelare a digestiei cu metabolismele intermediare. Dereglarea digestiei printr-un aport alimentar dezechilibrat calitativ sau cantitativ induce secreția preferențială a anumitor enterohormoni cu consecințe metabolice complexe.

Prin acest mecanism se explică dezvoltarea afecțiunilor de nutriție și metabolism.

Conexiunile între nutriție și metabolism au fost sintetizate de W. Creutzfeldt (fig. 136).

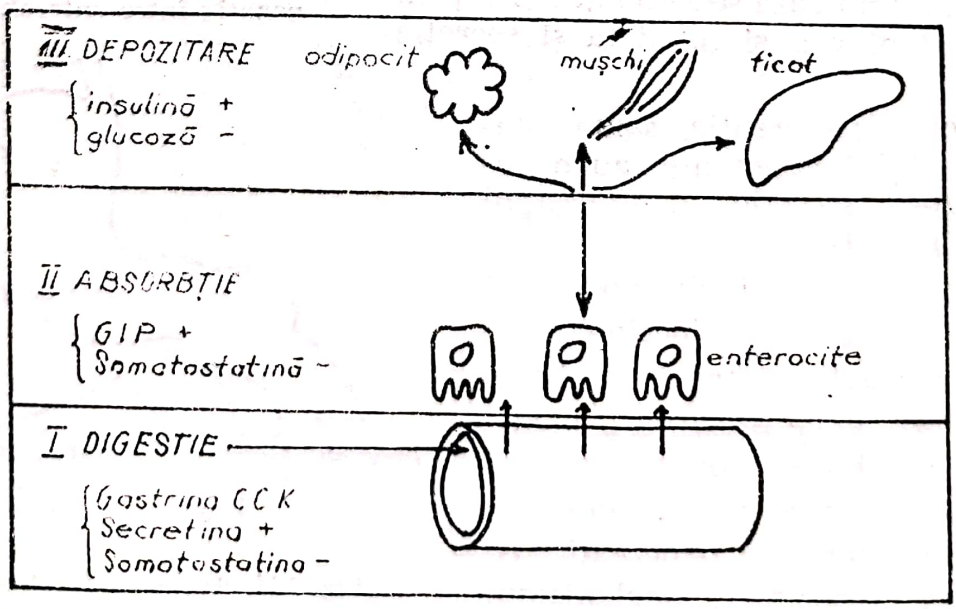


Fig. 136. (după Creutzfeldt).

Scanned with OKEN Scanner

Procesele digestive de secreție, absorbție și motilitate au o autonomie ce poate fi modificată, modelată, prin interreacția enterohormonilor.

Enterohormonii sunt în echilibru permanent, accelerând sau inhibând procesele digestive.

Orice dereglare a interrelațiilor descrise sau a mecanismelor de feedback va conduce la dezvoltarea unor stări patologice.

Unele afecțiuni pot fi expresia unei secreții excesive sau insuficiente a unui enterohormon.

Cauzele acestor anomalii secretorii sunt multiple :

1. *Tumori digestive ce secretă enterohormonii.* Clinica este suma efectelor pe care substanța secretată în exces le exercită asupra aparatului digestiv sau și asupra altor aparate și sisteme ale organismului.

Mai frecvente sunt tumorile pancreatice cu diverse tipuri de celule ce secretă gastrina, VIP, somatostatina.

Gastrina în exces determină S. Zolinger-Ellison caracterizat prin hipersecreție de HCl, ulcere multiple, s. malabsorbtiv cu sindrom diareic cronic.

VIP dezvoltă s. Verner-Morrison caracterizat prin diaree coleriformă, anaclorhidrie și hipokalemie (Watery diarrhoea hipokalemia achlorhydria).

Adenomatoza endocrină multiplă are caracter familial și cuprinde sindroame caracterizate prin hiperplazie cu transformarea tumorală a două sau mai multe glande endocrine (M.E.N. = neoplasme endocrine multiple).

Tipul I cuprinde tumori pancreatice, ale glandelor paratiroidă și adenohipofiză iar tipul II fenocromocitomul, hiperparatiroidismul și carcinomul medular al tiroidei.

Tumorile pancreatice descrise în forma I sunt :

— insulinoame, VIP-oame, gastrinoame și toate se însoțesc și de creșteri ale polipeptidului pancreatic.

2. *Afecțiunile inflamatorii digestive* se însoțesc de o secreție diminuată de enterohormoni. În duodenita lambliazică, CCK și secretina sunt reduse cantitativ datorită inflamației mucoasei duodenale și jejunale. Astfel se explică colecisthipotonia și insuficiența pancreatică exocrină pasageră ce însoțesc această infestație parazitară.

În boala celiacă ce evoluează cu atrofie vilozitară jejunală și malabsorbție secundară s-au evidențiat și alte mecanisme ce întrețin malabsorbția : diminuarea contracției colecistului, insuficiența pancreatică exocrină și scăderea motilității intestinale cu populare bacteriană patologică. Carența de CCK și secretină, ce nu se mai eliberează în jejun și duoden datorită atrofiei mucoasei, este cauza acestor complicații.

3. *Nervul vag* are rol important în eliberarea CCK și secretinei. Deci în neuropatiile autoimune vegetative din diabetul zaharat ca și postvagotomiile chirurgicale vor scădea cantitățile de CCK și de secretină eliberate, ceea ce echivalează cu o insuficiență secretorie și are drept consecințe hipotonii colecistice, constipații, tulburări digestive prin insuficiență secretorie pancreatică exocrină.

4. S-a constatat că unele substanțe ca somatostatina, CCK, secretina, neurotensina și VIP sunt prezente și în sistemul nervos central unde

Scanned with OKEN Scanner

funcționează ca neurotransmițători. Este posibil ca la nivelul tubului digestiv acestea să aibă același rol.

Concentrația lor în sistemul nervos central poate suferi fluctuații în unele stări psihoafective și stressuri, iar aceste modificări ar putea influența funcțiile digestive prin intermediul nucleilor diencefalici. Alături de multe alte mecanisme, aceste modificări pot fi implicate în patologia digestivă psihosomatică.

5. *Stimulii alimentari inadecvați,* în sensul cantității și calității alimentelor, pot fi factorii etiologici ce produc dereglări ale secreției de enterohormoni. Aceștia stimulează excesiv enterohormonii excitanți sau inhibitori pentru anumite funcții.

Indiferent de natura factorilor etiologici ce induc modificări ale secreției enterohormonale, este foarte important de reținut că efectele secreției inadecvate (în exces sau deficitari) sunt de două categorii : afecțiuni organice și sindroame dispeptice (fig. 137).

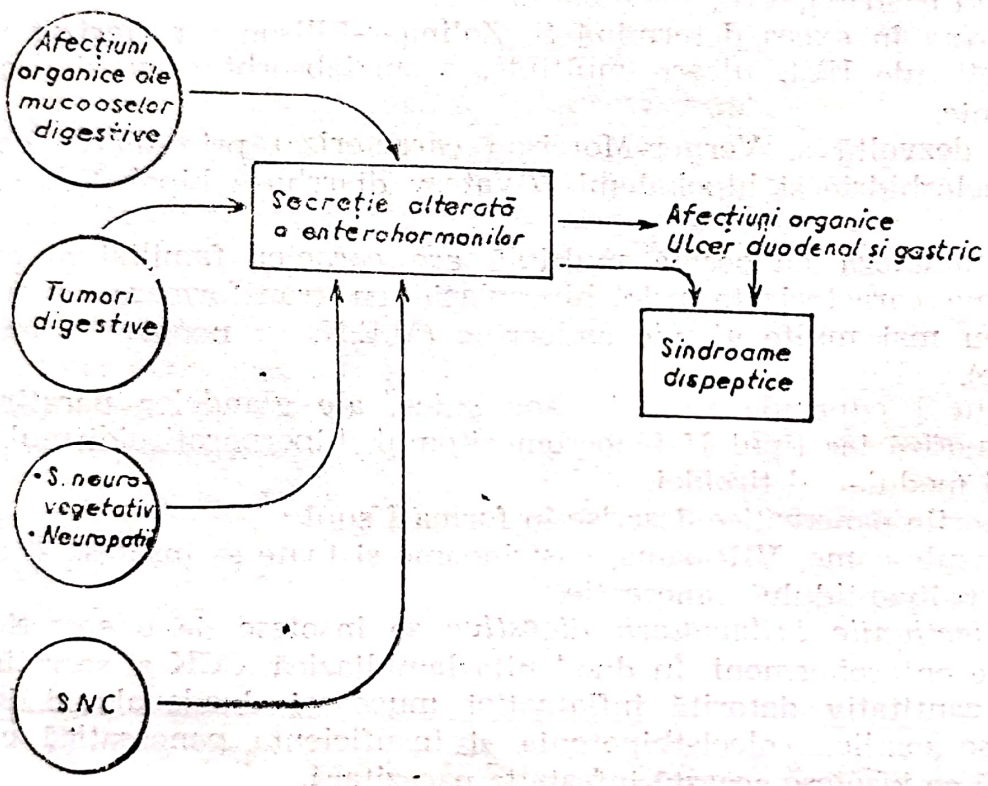


Fig. 137.

SINDROAME DISPEPTICE

Dispepsiile sunt definite ca tulburări ale digestiei cu manifestări clinice polimorfe și etiopatogenie complexă.

ETIOPATOGENIE

În majoritatea cazurilor, sindroamele dispeptice sunt produse de afecțiuni organice ale **aparatului digestiv,** fiind expresia ulcerului gastric și duodenal, a herniilor gastrice transhiatale, a litiazei biliare, bolii Crohn și rectocolitei ulcerohemoragice sau neoplasmelor.

Scanned with OKEN Scanner

Sindroamele dispeptice însoțesc deseori **afecțiuni extradigestive :**

Bolile cardiovasculare (insuficiența cardiacă, vasculitele sistemice, ateroscleroza), prin modificările hemodinamice ale circulației mezenterice, influențează secreția, absorbția și motilitatea digestivă.

Afecțiunile aparatului urogenital (litiaza renală, insuficiența renală cronică, anexitele, fibromul uterin) se însoțesc de tulburări dispeptice variate, uneori acestea fiind singura expresie clinică.

Endocrinopatiile ovariene (hiperfoloculinemia, insuficiența progestativă), bolile suprarenale (hipo- și hipercorticismul), afecțiunile paratiroidiene produc dismotilități ale segmentelor tubului digestiv cu stagnarea conținutului sau, dimpotrivă, evacuarea foarte rapidă, și astfel perturbă digestia și absorbția.

Tulburările electrolitice de cauze complexe (spasmofilia calciprivă, kaliopenică, magnezioprivă) au drept consecințe hipo- sau hiperexcitabilitatea neuromusculară, cu spasme sau hipotonii, hipokinezii ale musculaturii netede digestive.

Factorii neuropsihici sunt deseori singurii responsabili de apariția tulburărilor dispeptice. Astfel, unele cercetări corelează simptomatologia digestivă cu stările de stress, anxietate și depresie. Mai bine cunoscute sunt studiile efectuate pe loturi de bolnavi cu colon iritabil.

În practică, toate aceste cunoștințe obligă la efectuarea de explorări complexe, în primul rând pentru a răspunde la întrebarea dacă sindromul dispeptic semnalizează sau nu o afecțiune digestivă organică.

Dispepsiile ce apar în afecțiunile extradigestive solicită cunoștințele medicului internist coroborate cu cele ale specialistului gastroenterolog, atât în etapa de diagnostic, cât și de tratament.

Recunoașterea factorilor neuropsihici în patogenia dispepsiilor este în fapt un aspect al patologiei psihosomatice ce are corolar terapeutic. Bolnavii cu sindroame dispeptice în contextul unui stress beneficiază de psihoterapie și terapii de relaxare. Medicația anxiolitică, sedativă și antidepresoare, pentru care de altfel există tendința la farmacodependență, este a doua alegere terapeutică.

PATOGENIE

Oricare ar fi factorii etiologici, ei vor acționa perturbând funcțiile majore ale tubului digestiv : secreția, absorbția și motilitatea.

Aceste dereglări au o expresie clinică foarte polimorfă.

Modul de acțiune, mecanismul intim al factorilor etiologici este foarte complex și nu suficient elucidat în majoritatea cazurilor.

Este posibil ca unii factori etiologici să deregleze :

1. Enterohormonii — ce mediază procesele digestive.
2. Activitatea plexurilor mezenterice prin alterarea „proporției" neurotransmițătorilor.
3. Activitatea musculaturii netede digestive.
4. Circulația mezenterică.
5. Desigur că în unele afecțiuni ganitourinare sau bolile coloanei vertebrale, intervin și reflexe somatoviscerale patologice.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul dispeptic pseudoulceros se caracterizează printr-o simptomatologie similară cu a ulcerului gastric sau duodenal, dar nișa lipsește la examenul radiologic și endoscopic. În explicația simptomatologiei se evocă atât sindromul de hiperclorhidrie, cât și prezența refluxului duodenogastric și infecția cu *Helicobacter pylori*.

Sindromul dispeptic biliar este concretizat prin dureri colicative, de obicei post-colecistectomiei. Are ca substrat o disfuncție a sfincterului Oddi ce se manifestă prin creșterea presiunii bazale, creșterea numărului de unde retrograde și un răspuns paradoxal la colecistokinină. În mod normal colecistokinina relaxează sfincterul Oddi și permite astfel scurgerea bilei în duoden.

Sindroamele dispeptice motorii pot interesa orice segment al tubului digestiv (esofagul, stomacul, intestinul subțire sau colonul), ceea ce explică de ce se conturează mai multe tipuri de simptomatologie clinică funcție de topografia anomaliilor motorii.

1) *Refluxul gastroesofagian și refluxul duodenogastric.*

2) *Gastropareza* ce se dezvoltă în contextul unor factori etiologici cunoscuți (deci este etichetată ca secundară) sau fără a putea evidenția factorii declanșatori (gastropareza idiopatică).

S-au decelat alterări ale pacemakerului gastric cu apariția unui asincronism între motilitatea porțiunii verticale a stomacului (cu rol de rezervor) față de regiunea antrală în care alimentele sunt fragmentate (moară pilorică) și, ulterior, evacuate ritmic în duoden.

3) *Pseudoobstrucția intestinală* cu un tablou clinic bine cunoscut ce pretează la confuzia cu s. ocluzive organice.

4) *Sindromul de intestin iritabil* (colonul iritabil), în a cărui descifrare se încriminează neuropatia autonomică vagală.

Am considerat utilă prezentarea unor anomalii ale motilității gastrice și duodenale (refluxul duodenogastroesofagian și gastropareza) ca și a colonului iritabil.

ANOMALII MOTORII GASTRICE ȘI DUODENALE

Funcția motorie a segmentului gastroduodenal este realizată prin automatismul musculaturii longitudinale și circulare.

Se descriu două zone cu activitate de pacemaker (pe marea curbură a corpului gastric și în duoden sub sfincterul Oddi) și două segmente cu activitate motorie specifică : pompa antropilorobulbară și duodenul, între ele existând o sincronizare.

Pilorul este o parte constitutivă a pompei antropilorobulbare, cu musculatura circulară îngroșată ; intervine prin relaxări și contracții în evacuarea gastrică.

Pilorul este și zona prin care trec fibrele longitudinale ale musculaturii gastrice care se prelungesc și în duoden ca și plexul mienteric, asigurându-se astfel substratul morfologic pentru coordonarea motricității celor două unități motorii dotate cu automatism. Pilorul are rol și de valvă ce asigură mixica gradată a secreției gastrice acide cu cea alcalină duodenală și care se opune refluxului duodeno-gastric.

Motilitatea gastroduodenală este dotată cu automatism.

Scanned with OKEN Scanner

Evacuarea gastrică, studiată prin cineradiografie se realizează în două faze (fig. 138) :

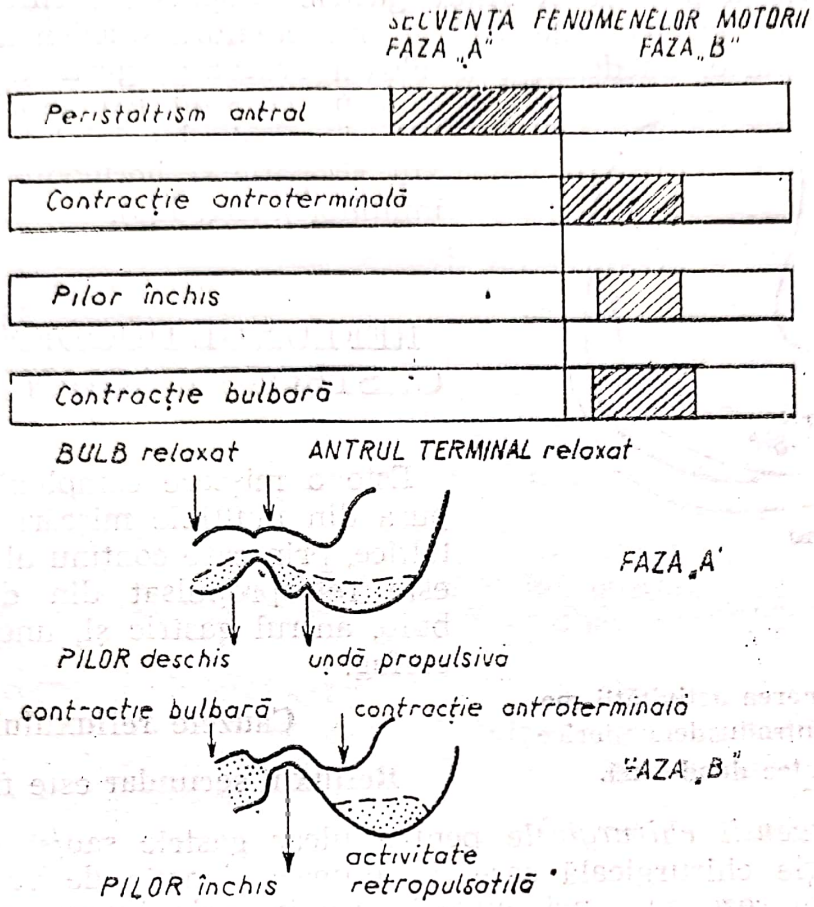


Fig. 138. Observarea cineradiografică a secvențelor motorii în regiunea antropilorobulbară.

A. Unda peristaltică, în jumătatea inferioară a porțiunii verticale a marii curburi, unde este situat pacemaker-ul, împinge conținutul antral creând un gradient de presiune prin pilorul deschis, în bulbul aflat în faza de relaxare adaptivă.

B. Contracție puternică antrală ce împinge o fracție din conținutul gastric în bulb (pilor deschis) și bulbul se contractă (pilor închis).

Concomitent se retropulsează conținutul gastric în corp (moară pilorică). Unitatea antropilorobulbară este coordonată de pacemaker. Pilorul nu are statut de veritabil sfincter ci mai mult de valvă ce realizează separarea stomacului de duoden, controlând amestecul secreției acide cu secreția alcalină.

Motilitatea duodenală este comandată de alt pacemaker situat în vecinătatea sfincterului Oddi și se realizează prin mișcări contractile ale musculaturii circulare ce realizează sfincterele descrise de radiologi creând buzunare, în interiorul cărora apar mișcări de brasaj, unde peristaltice și antiperistaltice ce amestecă conținutul duodenal cu secreția biliopancreatică și duodenală.

Ambele entități au motilitatea asigurată prin automatism propriu, fiind astfel independente și interdependente totodată. Faza gastrică precede pe cea duodenală, iar inducția fazei duodenale are drept sub-

Scanned with OKEN Scanner

strat anatomic, continuitatea fibrelor musculaturii longitudinale și a plexului Meissner.

Distensia bulbului prin conținut gastric propulsat facilitează apariția potențialelor electrice de vârf în musculatura duodenală.

Pe de altă parte, duodenul controlează evacuarea gastrică prin mecanisme ce sunt excitatorii (gastrina), dar mai ales inhibitorii (reflexul simpatic și hormonii duodenali inhibitori). (fig. 139).

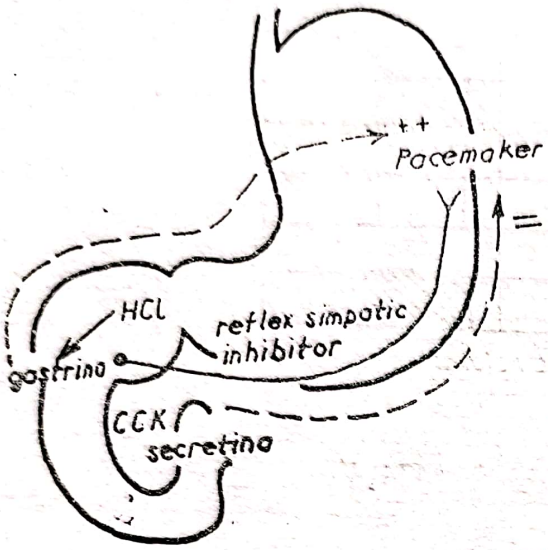


Fig. 139. Coordonarea activității motorii a pompei antroduodenopilorice cu motilitatea duodenală.

REFLUXUL DUODENO-GASTROESOFAGIAN

Este o mișcare complexă și compusă din multiple mișcări antiperistaltice, prin care conținutul duodenal este retropropulsat din duoden în bulb, antrul gastric și, uneori, chiar esofag.

Cauzele refluxului

Refluxul secundar este frecvent :

1) *Postintervenții chirurgicale* pentru ulcer gastric sau/și duodenal. Orice intervenție chirurgicală care desființează funcția de valvă a pilorului, fie prin rezecția zonei antropilorice fie prin intervenții ce by-pass-ează pilorul, facilitează refluxul duodenogastric ce este însă produs de anomaliile motorii duodenale.

2) *În afecțiunile biliare*. Refluxul apare în :

— absența vezicii biliare ; desființarea acestei veritabile pompe din circuitul enterohepatic se reflectă în cantitatea, disritmic excesivă, de bilă eliberată în lumenul duodenal, cu o creștere bruscă a presiunii intraluminale și consecință hipermotilitatea ;

— anomaliile calitative ale bilei (bila bogată în cristale de colesterol , bila prelitogenă) au un efect iritativ asupra mucoasei duodenale.

Se produce inițial o hipermotricitate duodenală, cu mișcări circulare ample distal și accentuarea brasajului duodenal fiziologic. Aceste anomalii se constituie ulterior într-o mișcare antiperistaltică ce vehiculează conținutul duodenal în stomac, deci constituie substratul refluxului duodeno-gastric.

3) *Afecțiuni frecvent asociate refluxului:* hernia gastrică transhiatală și diverticulii duodenali au relații complexe cu refluxul, și anume :

— pot fi produse sau întreținute de reflux, prin efectul mecanic ;

— accentuează refluxul și brasajul. Astfel, staza gastrică din punga herniată întârzie evacuarea gastrică. Diverticulii duodenali ce retenționează pot crește brusc conținutul duodenal intraluminal, prin golire rapidă și astfel generează disinergii ce se pot constitui ca reflux.

4) *Tulburările excitabilității neuromusculare* ce apar în endocrinopatii (hipertiroidie, hiperfoliculinemie) și spasmofiliile diselectrolitice

(hipo- și hipercalcemie, hipokaliemie) se însoțesc frecvent de reflux duodenogastric.

Refluxul duodenogastric idiopatic se produce prin mecanisme încă insuficient elucidate, probabil prin accentuarea reflexului simpatic inhibitor enterogastric, prin imbalanța substanțelor hormonale ce controlează motilitatea gastroduodenală și pilorică. Este posibilă și o modificare a sediilor și activității pacemaker-ului duodenal, urmată de reflux idiopatic.

Consecințele refluxului

Refluxul duodenogastric poate fi un episod fără consecințe lezionale sau poate fi implicat în tulburările de motilitate și secreție gastrică.

Astfel, refluxul duodenogastric produce :

1) gastrită antrală prin efectul de „spălare" a mucusului gastric de către sărurile biliare. Dacă se asociază sindromul de hiperclorhidrie pot să apară ulcere gastrice ;

2) hipersecreție de HCl :

— prin accentuarea secreției de gastrină antrală ;

— prin creșterea (în timp) a masei celulelor parietale (efectul trofic al gastrinei) ;

3) pilorospasm (de protecție) ;

4) prolapsul pilorobulbar poate fi întreținut de o laxitate a mucoasei pilorotubulbare, datorită mișcărilor succesive peristaltice și antiperistaltice (refluxul duodenogastric) ;

5) crize de bronhospasm (reflex) ;

6) esofagia de reflux.

Simptomatologie

Epigastralgii + pirozis + regurgitații.

Uneori, se adaugă :

— vărsături ;

— spasme esofagiene (disfagie, nod în gât) ;

— tuse și dispnee, refluxul esofagian se propagă și în trahee. Refluxul nocturn poate fi cauza unor crize bronhospastice sau accese de tuse ce survin în poziție de decubit dorsal.

Diagnosticul refluxului gastroesofagian

Datele clinice sugerează diagnosticul

Examenul radiologic este o metodă simplă de diagnostic, dar acuratețea diagnosticului trebuie deseori argumentată prin utilizarea unor tehnici suplimentare. Astfel, după ingestia sulfatului de bariu, pacientul va fi plasat în poziție Trendelenburg sau procubit.

Unele manevre ce cresc presiunea intraabdominală (Valsalva sau scad presiunea intratoracică (Müller) sunt deseori necesare pentru a accentua refluxul.

Alte explorări se pot efectua numai în clinici de specialitate.

Manometria esofagiană înregistrează modificările de tonus și motilitate a musculaturii și sfincterelor, care vor facilita apariția refluxului.

Se introduce în esofag un înregistrator multicanalar de presiune alcătuit din trei tuburi cu câte un orificiu lateral la distanță de 5 cm,

Scanned with OKEN Scanner

pentru a înregistra presiunea intraluminal la nivelul celor două sfincțere, superior (SES) și inferior (SEI), cât și în lumenul esofagului. Se notează presiunea bazală ca și răspunsul presional după deglutiție. În mod normal, contracția SES secundar deglutiției se însoțește de o relaxare a sfincterului esofagian inferior. Presiunea normală la nivelul SEI este de 15—25 mm Hg. Când aceasta scade sub 6 mm Hg, prezența refluxului este o certitudine.

În corpul esofagian se înregistrează contracții peristaltice inițiate de deglutiție (unde primare) iar altele, datorate distensiei lumenului (prin reflux gastroesofagian sau spasm al SEI), sunt considerate unde secundare. Aceste două tipuri de unde sunt de tip propulsiv — peristaltic și au rol fiziologic în „curățirea" (cleaning) esofagului.

Contracțiile terțiare sunt unde nepropulsive aperistaltice și de obicei semnalează anomalii ale musculaturii esofagului.

Refluxul duodenogastric este caracterizat printr-o scădere a presiunii fiziologice a sfincterului esofagian inferior.

pH-metria esofagiană monitorizată este o metodă ce poate fi utilizată numai în centre specializate și constă în determinarea *p*H esofagian prin înregistrarea continuă cu o capsulă telemetrică situată în porțiunea inferioară a esofagului terminal.

În mod normal la persoanele sănătoase în timpul a 15 ore de înregistrare sunt prezente 4 episoade de reflux, de scurtă durată și asimptomatice. Funcțiile de valoarea *p*H, refluxul poate fi acid sau alcalin.

Scintigrafia esofagiană. Pentru efectuarea ei se utilizează ca izotop ^{99}Tc coloidal incorporat în prânzul ce va fi ingerat. Cu o gamma-cameră se consemnează timpii de evacuare gastrică — în duoden și, totodată, refluxul gastroesofagian. Metoda este foarte specifică, permițând o detecție a refluxului în 85—90 % din cazuri și are avantajul de a nu necesita plasarea unor electrozi intraesofagieni.

De asemenea, cu această metodă se poate urmări concomitent și cinetica stomacului (timpii de evacuare gastrică). Se constată un clearance gastric scăzut, deci hipomotilitate si hipokinezie gastrică, ce favorizează refluxul, în afara disinergiei duodenale și a relaxării sfincterului esofagian inferior.

Testul Bernstein constă în instalarea de HCl O,*N* pe o sondă plasată deasupra sfincterului esofagian inferior (la 10 cm). Când există reflux gastroesofagian, se va reproduce simptomatologia descrisă de bolnav, deoarece această instilație induce refluxul.

Examenul endoscopic al esofagului nu este tehnica de elecție pentru evidențierea refluxului, dar este singura examinare ce poate evidenția consecințele refluxului (esofagia, ulcerațiile, ulcerele esofagului).

PILOROSPASMUL

Etiologie

Etiologia este diversă, cauzele sunt multiple.

Desigur există și pilorospasm izolat dar, de cele mai multe ori, el semnalează o afecțiune, deci este secundar.

Scanned with OKEN Scanner

Pilorospasmul poate însoți sindromul de *hiperclorhidrie*. Se consideră, în acest context, că pilorospasmul are valoarea unui mecanism de protecție, deci de a evita contactul mucoasei duodenale cu conținutul acid al stomacului.

Pilorospasmul uneori este asociat refluxului duodenogastric ; probabil este un mecanism ce „reușește", intermitent, să se opună refluxului.

Cel mai adesea însă, pilorospasmul însoțește afecțiuni gastrice cu localizare antrală, completând sindromul de obstrucție mecanică parțială produs de aceste afecțiuni, cu dezvoltarea sindromului de retenție — stază gastrică.

Cauzele frecvente ale pilorospasmului din sindromul de retenție gastrică prin obstrucție mecanică sunt :

Ulcerul cu nișa localizată antral,, duodenal sau la nivelul canalului piloric.

Tumori :

— benigne (polipi adenomatoși ; pancreas aberant) ;

— maligne (carcinom gastric și de cap pancreatic ; limfoame gastrice).

— *Inflamații* (pancreatice acute ; boala Crohn ; TBC, lues).

Diagnostic

Diagnosticul pilorospasmului se efectuează în etape :

1) *Etapa clinică. Diagnosticul* este sugerat de plenitudine epigastrică postprondială, saţietate, uneori dureri epigastrice. Când pilorospasmul se asociază refluxului, apar și regurgitații și, uneori, vărsături.

2) *Examenul radiologic și examenul endoscopic* vor diferenția obstrucția mecanică + pilorospasm de sindromul de retenție gastrică fără obstacol.

Examenul endoscopic permite un bilanț foarte complet al leziunilor minore antropilorice ce evoluează cu spasm piloric de însoțire.

GASTROPAREZA. SINDROMUL DE RETENȚIE GASTRICĂ

Retenția gastrică se poate datora nu numai unei obstrucții mecanice cu pilorospasm, ci și unei atonii gastrice ce apare în condiții foarte variate :

1) *Infecții și inflamații :*

— septicemiile ;

— pneumonii ;

— pancreatite.

2) *Tulburări metabolice :*

— acidoza ;

— hipo- și hipercalcemia ;

— hipokaliemia ;

— uremia.

Scanned with OKEN Scanner

3) *Afecțiuni ce interesează sistemul nervos :*
— neuropatia diabetică ;
— boli ale SNC.
4) *Alte afecțiuni :*
— atonia medicamentoasă (atropina ; medicația colinergică) ;
— stress-ul ;
— imobilizarea prelungită ;
— dureri severe sau traume abdominale.

Simptomatologia sindromului de retenție gastrică

— Durerea necaracteristică. Este destul de sugestivă calmarea durerii prin vărsături.

— Vărsăturile se accentuează pe măsura progresiei obstrucției (dacă este vorba de o obstrucție mecanică). Vărsăturile au conținut alimentar (conțin alimente nedigerate și survin tardiv după mese).

— Scădere ponderală și inapetență.

— Constipația, întâlnită cu o frecvență de 30 %, se datorează reducerii aportului alimentar și al lichidelor.

Anamneza este foarte sugestivă, iar examenul clinic relevă clapotajul gastric.

Criterii pentru diagnosticul sindromului de retenție gastrică :

— Stază gastrică > 200 ml.
— Reziduu gastric > 300 ml postprandial.
— Radiografia gastroduodenală evidențiază stomac larg, aton, ce reține > 50 % din sulfatul de bariu, la 4 ore după ingestie.

Se poate efectua și testul de încărcare :
— se introduc, pe o sondă gastrică, 750 ml lichid ;
— se clampează tubul 30—45 minute ;
— se aspiră fluidul restant ;
— testul este considerat pozitiv când reziduul gastric este 400 ml.

Testele cu izotopi sunt mai moderne și permit o cuantificare mai corectă a sindromului de retenție gastrică.

Examenul endoscopic este indispensabil pentru a exclude o afecțiune ce scapă examenul radiologic și care generează obstrucție organică cu retenție gastrică secundară.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

— Aach R. D., Ann. Intern. Med., 109, 89, 1988.
— Anghelescu M., *Diagnosticul serologic al hepatitei acute*, Informatica, vol. II, nr. 8, 1993.
— Ani L., Rustgi K., Saini Sanjay, Schapiro Robert, *Hepatic imaging and advanced endoscopic tehnics*, Med. Clin. M. Amer., W. B. Saunders Company, vol. 73, nr. 4, 1989.
— Axon A. R. I., Classen M., Cotton P. B., et all., *Pancreatography in chronic pancreatitis. International definition*, Gut., 25, 1984.
— Anuras S., Baker C. R. F., *The colon in the pseudoobstructive syndrome clinic*, in Gastroenterology, vol. 15, nr. 4, 1986.
— Baltă M., Dumitrescu D. L., Cornescu C., Revistă Medicală Română, vol. XLI, nr. 1—2, 1994.
— Berg L. Carl, Wolfe M. Michael, *Zollinger — Ellison Syndrome*, Med. Cl. N. Amer., vol. 75, nr. 4, 1991.
— Boech Jaime, Narvasa Miguel, Garcia-Pagân J. C., Rodes I., *Portal hypertension*, Med. Clin. N. Amer., vol. 73, nr. 3, 1989.
— Bongiovanni I. Gail, *Pre test Manual of Clinical Gastroenterology, Mc Graw* Hill Book Company, 1983.
— Bovo P., Mirakian R., Merigo F., *HLA molecule expression of chronic pancreatitis specimens : is there a role for autoimmunity ?*, Pancreas, 2, 1987.
— Boyer J. L., Reuben A., *Chronic hepatitis*, in Schiff L., Schiff E. R. (eds.), Disease of the Liver. Philadelphia, J. B. Lippincot Company, 1993.
— Bridges R. J. and Rummel W., *Mechanistic bases of alteration in mucosal water and electrolyte transport*, în Clinics in gastrology, vol. 15, nr. 3, 1986.
— Căpâlna S., Tănăsescu D., Truția E., *Biochimie medicală*, Ed. Did. și Pedag., Buc., 1977.
— Chasen R., Tucher H., Palmer D., Withe Head W., Schuster M. M., *Colonice motility in the irritable bowel syndrome and diverticular disease*, Gastroenterology, nr. 82, 1982.
— Dichl Anna Mae, *Alcoholic liver disease*, Med. Cl. J. Amer., vol. 73, nr. 4, 1989.
— Dimango P. Eugene, *Early diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer*, Med. Clin. N. Amer., vol. 72, nr. 5, 1988.
— Dumitrașcu D., Grigorescu M., *Diareea cronică. Diagnostic și tratament*. Ed. Med., Buc., 1993.
— Earnest L. David, *Maintenance therapy in peptic ulcer*, Med. Cl. N. Amer., vol. 75, nr. 4, 1991.
— Epstein M., *The kidney in liver disease*, 3-rd. ed., Ed. Williams, Wilkins, Baltimore, 1987.
— Epstein M., *Deranged sodium homeostasis in cirrhosis*, Gastroenterology, 76, nr. 3, 1975.
— Farmer G. Richard, *Infections causes of diarrhoea in the differential diagnosis in inflamatory bowel disease*, în Med. Clin. N. Amer., vol. 7, nr. 1, 1990.
— Gamal M. Sergio, Anthony-Jonce E., *Hepatic encephalopathy*, Med. Clin. N. Amer., vol. 73, nr. 4, 1989.
— Gheorghe L. S., *A new terminology of chronic hepatitis*, Gastroenterology, vol. 4, nr. 2, 1995.

Scanned with OKEN Scanner

J., Rizzero M., Koder (eds.), Oxford textbook of clinical hepatology, Oxford Medical Publications, 1992.
— Schuster M. M., Withe Heand W. E., *Iritable bowel syndrom, clinics*, in Gastroenterology, vol. 15, nr. 4, 1986.
— Setlacec D., *Ocluziile intestinale*, în Patologie chirurgicală, vol. V, Ed. Med., Buc., 1974.
— Sherlock S. H., *Disease of the Liver and Biliary System*, Ed. IV, Blacwell Scientific Publications, 1968.
— Snider I. Gordun, *Pathogenesis of emphyseme and chronic bronchitis*, Med. Clin. N. Amer., vol. 65, nr. 5, 1981.
— Sonnenberg A., Muller H., Lissner A. R., Vogel E. et. all, *Predictors of duodenal ulcer healing and relapse*, Gastroenterology, 81 : 1961/1981.
— Sontag S. I., *Current status of maintenance therapy in peptic ulcer disease*, Am. J. Gastroenterology 83, 1988.
— Spiro M. Howard, *Some perspectives on peptic ulcer*, Med. Cl. N. Amer., vol. 75, nr. 4, 1991.
— Stanciu C., *Gastroenterologie practică*, vol. II, Ed. Junimea, Iași, 1979.
— Stanciu C. și alții, *Organic sau funcțional ?* Simpozionul „Progrese în patologia digestivă funcțională", Cluj-Napoca, 1989.
— Stanciu C., *Tulburări motorii esofagiene*, în Actualități în medicina internă (coord. Gh. Ghehovschi), Ed. Helicon, Timișoara, 1993.
— Sun E. A., Snape W. J., Cohen S., Renny A., *The role of opiate receptors and cholinergic neurons in the gastrocolonic response*, Gastroenterology, nr. 82, 1982.
— Suteanu Șt. (sub. red.), *Actualități în medicina internă*, Ed. Med., Buc., 1991.
— Taylor White Th. and Allan J. Barbara, *Intrapancreatic activitation of proteases in the etiology of pancreatitis and cancer of the pancreas*, Med. Cl. N. Amer., vol. 58, nr. 6, 1974.
— Tedesco F. J., *Differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's ileacolitis and other specific inflamatory diseas of the bowel*, Med., Clin N. Amer., vol. 64, nr. 6, 1980.
— Teodorescu-Exarcu I. (sub. red.), *Fiziologia și fiziopatologia digestiei*, Ed. Med., Buc., 1982.
— Triger D. R. and Wright R., *Hyperglobulinaemia in liver disease*, Lancet, 1, 1973.
— Turbatu D-tru, Orban-Șchiopu-Ana, Cârstea Mihai, *Eșecuri și complicații tardive ale tratamentului chirurgical în boala ulceroasă*, Simpozionul Național de Gastroenterologie, Timișoara, 1988.
— Turbatu D-tru, Orban-Șchiopu Ana-Maria, *Dinamica pilorului. Considerații clinice, radiologice și endoscopice*. Simpozionul „Progrese în patologia digestivă funcțională", Cluj-Napoca, 1989.
— Unger R. H. and Orci L., *Possible roles of pancreatic D cells in normal and diabetic states*, Diabetes, 26, 1977.
— Unger R. H. and Orci L., *The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetus mellitus*, Lancet, 1, 1975.
— Waye D. Jerome, *Endoscopy in inflamatory bowel disease. Indication and differential bowel disease*, Med. Clin. N. Amer., vol. 74, nr. 1.
— Weber J. David, *Evolution and treatment of hepatic failure*, in Manual of clinicalgastroenterology, Mc. Grow-Hill Book Company, N. Y., 1983.
— Whitte C., Whitte M., Dumont A. E., *Lymph imbalance in genesis and perpetuation of the aserties syndrom in hepatic cirrhosis*, Gastroenterology, 78. 1980.
— Zalaru M., Orban-Șchiopu Ana, Pop Tiberiu, *Aplicații ale dozării gastrinei în patologia gastroduodenală*, Comunicare la Secția Gastroenterologie a USSM, București, oct. 1976.

Scanned with OKEN Scanner

Plan 9872. Coli tipar : 21,75
Bun de tipar : 4.IV.1996. Comanda 5182/1995

Tiparul executat la Imprimeria „Bacovia“ Bacău

Scanned with OKEN Scanner

LEI 7000

ISBN 973 - 30 - 4856 - 9

Scanned with OKEN Scanner

EDITURA DIDACTICĂ ŞI PEDAGOGICĂ, R.A.
BUCUREŞTI